

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1937-1938

Série E. N° 2

RECHERCHES

SUR

L'EXCITABILITÉ DU NERF MOTEUR AU COURANT GALVANIQUE

Étude quantitative de ses variations
et de celles de ses paramètres (chronaxie et rhéobase)
sous l'influence des anesthésiques locaux

THÈSE

pour l'obtention du

Diplôme supérieur de Pharmacien

présentée et soutenue le juillet 1938

PAR

André QUEVAUVILLER

Pharmacien
Licencié ès sciences

JURY { MM. LAUNOY, *Président.*
 MASCRE, *Professeur.*
 RÉGNIER, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1937-1938

Série E. N° 2

RECHERCHES SUR L'EXCITABILITÉ DU NERF MOTEUR AU COURANT GALVANIQUE

Étude quantitative de ses variations
et de celles de ses paramètres (chronaxie et rhéobase)
sous l'influence des anesthésiques locaux

THÈSE

pour l'obtention du
Diplôme supérieur de Pharmacien

présentée et soutenue le juillet 1938

PAR

André QUEVAUVILLER

Pharmacien
Licencié ès sciences

JURY { MM. LAUNOY, *Président.*
 MASCRÉ, *Professeur.*
 RÉGNIER, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱,  I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱,  I. Membre de l'Institut.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱,  I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱,  I.	Botanique générale.
LEBEAU, O. ✱,  I, Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
GORIS, O. ✱,  I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, ✱,  I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱,  I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱,  I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱,  I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱,  I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱,  I.	Zoologie.
DELABY, ✱,  I.	Chimie analytique.
PICON,  I.	Physique.
MASCRE,  I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.

Doyen honoraire : M. RADAIS. O, ✱,  I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱,  I, et DÉLEPINE, O. ✱,  I. Membres de l'Institut.
GUERBET, ✱,  I, PERROT, C. ✱,  I, COUTIÈRE, O. ✱,  I,
BOUGAULT, O. ✱,  I. et TASSILLY, O. ✱,  I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. BACH,  I.	Microbiologie.
FLEURY,  I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDEL,  I.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
REGNIER,  I.	Parasitologie.
CHARONNAT,  I.	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT	Pharmacie galénique et biologie végétale.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, travaux pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, travaux pratiques de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS.	Micrographie.
X...	Physique.
GUILLOT, travaux pratiques de 4 ^e année.	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.
DEVAL, ✱,  I.	Microbiologie.

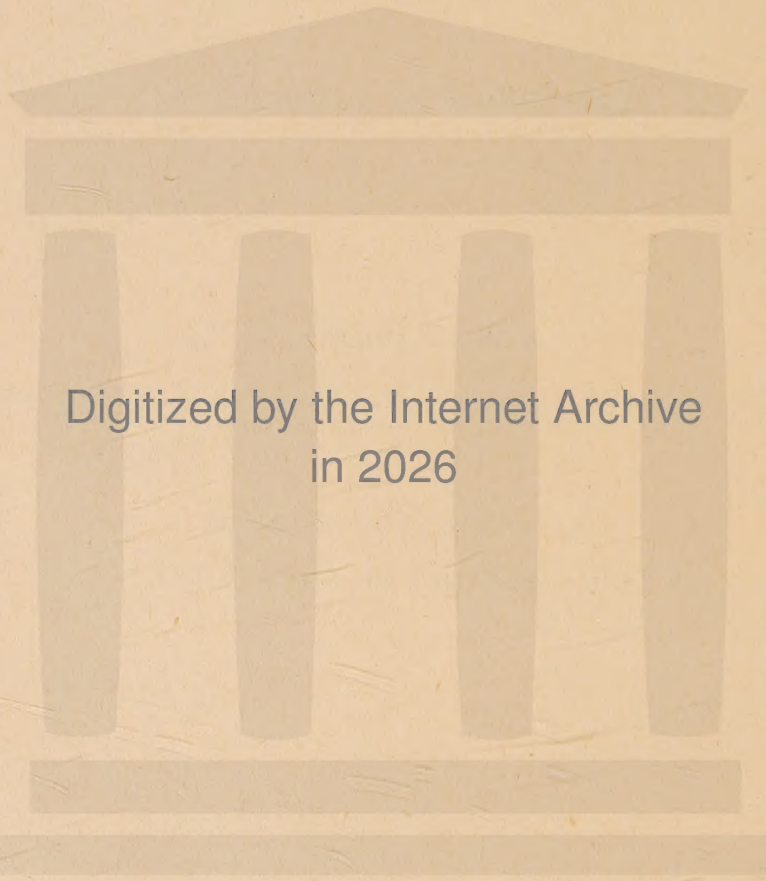
Bibliothécaire en chef : M. GARNIER,  A.



A MA FEMME ET A MON FILS

A MES PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556021_0004

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUNOY

Professeur de Zoologie à la Faculté de Pharmacie

*Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,
en témoignage de respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MASCRÉ

Professeur de Matière Médicale à la Faculté de Pharmacie

*Qui a bien voulu faire partie de mon jury,
en hommage de gratitude et de respect.*

A MONSIEUR J. RÉGNIER

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie

*A qui je dois le sujet de cette thèse et qui m'a
guidé de ses conseils éclairés.*

*Témoignage de sincère reconnaissance et de
dévouement respectueux.*

RECHERCHES SUR L'EXCITABILITÉ DU NERF MOTEUR AU COURANT GALVANIQUE

AVANT-PROPOS

Lorsque M. J. RÉGNIER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, voulu bien nous accueillir dans son laboratoire, le thème des recherches qu'il nous proposait était le suivant :

Il avait mis au point, parmi d'autres méthodes qui s'adressent à des éléments nerveux différents, une technique de comparaison de l'activité pharmacodynamique des anesthésiques locaux sur le nerf moteur. Cette technique basée sur les modifications produites sous l'influence de ces poisons, des paramètres de l'excitabilité nerveuse mis en évidence par L. LAPICQUE, la Chronaxie et la Rhéobase, lui avait permis d'étudier, par rapport à la cocaïne, les principaux succédanés de cet alcaloïde connus au moment de ses recherches.

Or, dans ces dernières années deux objections, l'une d'ordre théorique, l'autre d'ordre pratique, venaient semblait-il, s'opposer à la méthode.

La première partait d'observations faites sur les modifications de la perméabilité de certains tissus vivants sous l'influence des anesthésiques locaux, et sur la liaison que certains auteurs avaient cru pouvoir admettre entre l'évolution de la perméabilité et celle de l'excitabilité. D'après ces auteurs la variation de la chronaxie (baisse puis remontée) produite par ces substances, correspondait, pendant la phase de baisse de ce paramètre, à un stade primaire

d'hyperexcitabilité, et ne correspondait à la phase narcotique, diminution de l'excitabilité, que pendant la remontée de la chronaxie. Comme la méthode de RÉGNIER, s'appuie principalement sur la valeur minimum par laquelle passe la chronaxie, il résultait des conceptions précédentes, que cette méthode aurait mesuré non une narcose mais une hyperexcitabilité pré-narcotique.

La seconde mettait en doute la généralité de la méthode chronaximétrique, puisqu'un anesthésique de synthèse relativement récente, la Percaïne, ne produisait pas de variations caractéristiques des paramètres de l'excitabilité, ce qui rendait impossible toute comparaison quantitative par le procédé recommandé.

Notre but fut donc, en premier lieu, de démontrer expérimentalement que la baisse de chronaxie enregistrée pendant la narcose, s'accompagne bien d'une diminution d'excitabilité, et ce, dès les premières minutes d'action pharmacodynamique.

Pour cela, après avoir rappelé les rapports définis par L. LAPICQUE entre la chronaxie et l'excitabilité nerveuse, et cherché à exprimer cette dernière le plus rigoureusement possible, à la suite des conceptions énergétiques de L. LAPICQUE et H. LASSALLE, nous avons mis au point une technique permettant, dans notre cas particulier, de suivre les variations de l'excitabilité du sciatique moteur de *Rana Esculenta*.

Ceci nous a amené à trouver un moyen de mesurer, tout en déterminant les paramètres classiques, la chronaxie et la rhéobase, la résistance au courant galvanique du segment de nerf en expérience.

En second lieu, nous avons cherché à vérifier les observations faites avec la Percaïne et à les compléter en profitant des données nouvelles que nous apportions.

Nous commençons ces recherches lorsque J. RÉGNIER mit en évidence avec R. DAVID un fait jusque-là ignoré, à savoir que le pouvoir anesthésique de la cocaïne sur la cornée du lapin dépend, entre autres facteurs étudiés par cet

auteur, de l'acide qui salifie la base alcaloïdique. C'est ainsi qu'à même pH, la valeur anesthésique du Chlorhydrate étant prise comme unité, le Citrate a une valeur de 0,2 alors que le Phénylacétate a une valeur anesthésique de 12.

Le même fait était retrouvé, avec la collaboration de R. DELANGE, en faisant varier l'acide salifiant la base de la Novocaïne, c'est-à-dire le para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol. Ainsi les acides Phtalique, Nicotique et Hippurique par exemple, annulent complètement l'activité anesthésique de la base, au contraire, les acides Phénylbutylacétique, Phénylbutyrique ou Undécolique, l'exaltent fortement.

Mais ces recherches s'appuyaient sur des constatations faites uniquement sur les terminaisons nerveuses de la cornée (Méthode de J. RÉGNIER sur l'œil de lapin). Il était du plus grand intérêt de voir si de tels faits se retrouvaient sur les troncs nerveux.

Après avoir cherché s'il était possible de maintenir le nerf en survie, avec une bonne stabilisation des diverses données expérimentales, dans un liquide physiologique dépourvu d'électrolytes (pour éviter l'action de tout anion étranger, apporté par les liquides stabilisateurs habituels), nous avons étudié, par rapport au Chlorhydrate, deux sels de para-aminobenzoyl-diéthylamino éthanol : le Phénylpropionate, type de sel, stable à la stérilisation, exaltant sur la cornée, le pouvoir anesthésique de la base, et le Citrate, type de sel le diminuant.

Notre travail se présente donc comme il suit :

Nous exposons dans l'*Introduction*, les diverses méthodes proposées pour connaître l'activité relative des anesthésiques locaux sur la fibre nerveuse motrice. Nous en examinons les résultats et nous rappelons les critiques, ce qui nous amène à étudier à propos de la méthode chronaximétrique, les rapports généralement peu précisés dans les esprits, qui lient l'excitabilité à ses paramètres, Chronaxie et Rhéobase.

Pour arriver à une notion claire de ces faits, nous commençons donc la *première partie* de notre travail, et son

premier chapitre, par une revue succincte des connaissances présentes sur les lois de l'excitation au courant électrique, et sur les diverses conceptions de l'excitabilité nerveuse. Nous dégageons peu à peu la notion énergétique à laquelle nous nous sommes arrêté.

Dans le *second chapitre*, nous passons à la réalisation pratique des données théoriques mises ainsi en évidence. Nous expliquons les additions que nous avons dû apporter à l'appareillage classique de détermination de la chronaxie pour connaître la résistance de la préparation, nous décrivons notre montage et posons des règles de mesures.

Le *troisième chapitre* traite du maintien de l'excitabilité et de ses paramètres, ainsi que de celui de la résistance du tronc nerveux, dans divers liquides physiologiques. Nous précisons la technique très minutieuse à laquelle nous nous sommes fixé.

Avec la *deuxième partie* on passe au stade plus précisément pharmacodynamique de notre travail.

Nous y étudions en effet l'action qu'exercent les anesthésiques locaux sur nos diverses mesures expérimentales, et les données quantitatives que l'on peut tirer des variations, sous l'influence de la concentration, de la chronaxie et de l'expression d'excitabilité proposée. Nous améliorons la méthode originale de J. RÉGNIER, mettant à profit les observations mêmes de cet auteur, en comparant deux à deux, sur les deux nerfs d'une grenouille, les drogues dont nous cherchons la valeur anesthésique relative. Le *premier chapitre* est réservé à l'anesthésique type, le Chlorhydrate de cocaïne. Le *second chapitre* a traité à un anesthésique de synthèse universellement employé, la Novocaïne. Enfin, le *troisième chapitre* traite de la Percaïne, confirme les anomalies observées et cherche à les expliquer.

Dans la *troisième partie* nous nous occupons de l'influence exercée par le changement d'anion sur la force anesthésique de la base de la Novocaïne. Au cours du *premier chapitre* nous cherchons le milieu physiologique, privé d'électrolytes et capable de maintenir assez longtemps l'excitabilité du nerf moteur. Après nous être arrêté à la solution

de glucose isotonique nous comparons, dans ces conditions dans le *deuxième chapitre*, le Phénylpropionate et le Citrate au Chlorhydrate de para-aminobenzyol-diéthylaminoéthanol (Novocaïne). Ceci nous permet de confirmer les faits observés sur la cornée du lapin et d'étudier en outre, la résistance au chauffage et au vieillissement du pouvoir anesthésique du sel le plus actif, le Phénylpropionate. Le *troisième chapitre* met à profit le grand nombre de déterminations faites à l'état normal, dans l'ensemble de nos essais, pour étudier l'influence de l'époque, du poids, du sexe, de la gravidité et de la température sur la résistance au courant galvanique et l'excitabilité du nerf moteur.

* * *

Avant de passer à l'exposé même de notre travail, nous tenons à remercier très respectueusement M. le Professeur H. COUTIÈRE, qui nous a inscrit dans son Laboratoire et qui, au cours de nos études pharmaceutiques, nous a fait profiter de son enseignement.

Que M. le Professeur L. LAUNOY, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, trouve ici l'expression de notre respect et de notre vive gratitude pour les marques de sympathie qu'il nous a témoignées. Nous voulons dire aussi combien nous lui sommes redevable de son enseignement de la Pharmacodynamie.

Nous n'aurons garde d'oublier tous ceux qui nous ont permis de poursuivre nos recherches et particulièrement le Conseil de la Faculté de Pharmacie, auquel nous exprimons toute notre reconnaissance respectueuse.

Nous devons le sujet de ce travail à M. J. RÉGNIER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, Pharmacien des Hôpitaux, qui nous a fait l'honneur de nous associer à ses travaux. Il n'a jamais cessé de nous prodiguer ses conseils et ses encouragements, et il s'est montré, en maintes circonstances, d'une telle bienveillance à notre

égard que nous nous faisons une joie et un devoir de lui adresser ici, avec l'assurance de notre entier dévouement, l'expression de notre affection la plus respectueuse et la plus profonde.

M. le Professeur L. LAPICQUE, Membre de l'Institut, nous a toujours accueilli avec intérêt toutes les fois que nous avons eu recours à sa haute autorité. Qu'il veuille bien nous permettre de l'assurer de notre respectueuse admiration et de le remercier de ses conseils et de son enseignement.

M. A. M. MONNIER, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences a bien voulu lire une partie de ce travail et nous apporter ses suggestions. Nous ne saurions trop le remercier de sa complaisance à notre égard et nous l'assurons de toute notre gratitude.

Enfin, Mlle S. LAMBIN, Docteur ès sciences, Assistante à la Faculté de Pharmacie, voudra bien croire en nos sentiments reconnaissants pour son amical accueil, et nos camarades du Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré, parmi lesquels nous avons plaisir à citer Mlle Y. JUND, J. LÉGER et R. HÉNON, sont assurés de notre meilleure amitié.

INTRODUCTION

Exposé des méthodes de comparaison de l'activité des anesthésiques locaux sur le nerf isolé.

Les résultats obtenus.

Nécessité de définir certains points.

Toute matière vivante est irritable, c'est-à-dire qu'elle met en jeu un mécanisme particulier pour réagir aux modifications du milieu extérieur.

L'excitabilité, dans sa conception élémentaire, peut être considérée comme une valeur réciproque de l'action excitante, particulière à chaque tissu, valeur dans laquelle intervient la durée de l'excitant ou stimulus, durée qui est, elle aussi, caractéristique du tissu. On peut donc considérer théoriquement l'excitabilité comme une grandeur mesurable propre à chaque matière irritable et à chaque agent d'excitation.

Un muscle possède une excitabilité qui lui est propre, son nerf moteur également. Mais alors que la réaction du premier est visible (contraction musculaire) celle du second n'est pas *directement* appréciée par nos sens ; elle se traduit par la mise en jeu d'un phénomène de conduction, qu'on appelle l'influx nerveux, et dont nous jugeons l'existence et les modalités surtout par les réactions du muscle auquel il se rend. A côté de la propriété d'excitabilité, les nerfs possèdent donc une seconde propriété fondamentale, la conductibilité.

Ceci posé, disséquons chez la grenouille, le nerf sciatique

et le muscle principal qu'il innerve, le gastrocnémien, et conservons cette préparation dans le liquide de RINGER. Quelques heures plus tard, il nous sera possible d'obtenir par excitation du nerf (mécanique, thermique, chimique ou électrique) une contraction franche du muscle. L'excitant de choix est l'électricité qui peut-être modifiée comme il convient et mesurée avec exactitude ; elle offre de plus, l'avantage particulier, qu'un passage de courant juste suffisant pour produire une excitation, ne provoque pas d'altération durable dans l'élément excitable qu'il traverse. On peut recommencer l'expérience un grand nombre de fois avec un résultat égal pour une action égale. Cette propriété particulière de l'électricité paraît dans son essence même, en relation avec des mouvements d'ions. L'excitation électrique produit directement, par conduction électrolytique, la perturbation qui déclanche le fonctionnement.

Disposons donc notre nerf sur deux électrodes d'argent chloruré, en ayant soin de baigner la préparation de liquide physiologique dans l'intervalle des excitations. Cherchons avec un montage convenable, à l'aide d'un courant de pile gradué par un rhéostat, en fermant et en ouvrant rapidement le circuit avec un interrupteur à main, l'intensité juste nécessaire pour obtenir la plus petite contraction musculaire. Quelques minutes, deux, trois, quatre heures après, si notre dissection a été bien faite, notre préparation bien humectée de RINGER, nous retrouverons à très peu près le même chiffre à notre rhéostat. Si après avoir noté cette intensité liminaire, nous lavons le nerf seul avec du Ringer contenant en solution un anesthésique local à concentration convenable, le muscle restant baigné en milieu physiologique pur, nous voyons bientôt, que pour obtenir la réponse du gastrocnémien, il nous faut augmenter l'intensité. En peu de temps, si forte que soit cette dernière, le muscle ne répond plus. On dit que le nerf est inexcitable. Et ce résultat semble obtenu d'autant plus vite que la concentration en anesthésique est plus forte. D'où l'idée d'établir, sur ces données, une méthode de comparaison de l'activité des anesthésiques locaux, sur les fibres nerveuses motrices.

Il n'est pas dans notre intention d'exposer en détail tous les travaux publiés à ce sujet puisque l'on en trouvera une étude complète dans la thèse de J. RÉGNIER (144). Nous nous arrêterons surtout aux travaux de ces dernières années en examinant les types principaux de techniques qui en ont été proposées et les diverses critiques qui en ont été faites. Cela nous amènera à dégager et à préciser la façon la plus simple dont on peut, actuellement, pour des mesures pharmacodynamiques, concevoir l'excitabilité nerveuse motrice.

**Exposé des méthodes de comparaison
de l'activité des anesthésiques locaux
sur le nerf moteur.**

Les premières données relatives à l'étude pharmacologique des anesthésiques locaux sur les troncs nerveux moteurs, semblent dues à LABORDE (97) et à CHARPENTIER (34) (1884).

Ces deux auteurs mentionnent qu'une solution de cocaïne appliquée directement sur les nerfs, supprime leur excitabilité. En 1886, KOCHS (93) met en évidence que la cocaïne appliquée en poudre sur un sciatique de grenouille, supprime d'abord la conductibilité sensitive, puis la conductibilité motrice. La même année, H. ALMS (4) montre qu'il n'est pas nécessaire, pour supprimer la conductibilité, d'employer la cocaïne en substance, il suffit d'appliquer sur le sciatique de grenouille une solution de cocaïne à 5 %. Cette étude qualitative de la section physiologique des nerfs est ensuite poursuivie par de nombreux auteurs tels que CORNING (39) et FEINBERG (54), pour être appliquée à la pratique de l'anesthésie régionale, MOSSO (132), LANGLEY et DICKINSON (98), FRANÇOIS-FRANK (58), GRADENWITZ (70), WEDENSKY (188), POUCHET (142), DIXON (44) et IMPENS (86) pour des fins plus précisément physiologiques et pour l'étude de corps nouveaux. Il faut arriver au travail de SANTESSON (167) en 1906 pour trouver de véritables mé-

thodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux sur le nerf moteur.

Nous les diviserons en deux types * :

1° Les travaux qui utilisent comme agent excitant mesurable, le courant faradique et l'appareil classique plus ou moins perfectionné de DU BOIS REYMOND.

2° Ceux qui s'appuyant sur les conceptions théoriques nouvelles de L. LAPICQUE ont employé ses techniques de mesures des paramètres de l'excitabilité, notions que nous développerons dans la suite.

1° Procédés d'excitation utilisant les ondes d'électricité induite.

Voyons d'abord rapidement en quoi consiste le chariot de DU BOIS REYMOND producteur d'ondes induites, dont nous examinerons la forme et les effets.

Il comprend essentiellement deux enroulements de fils

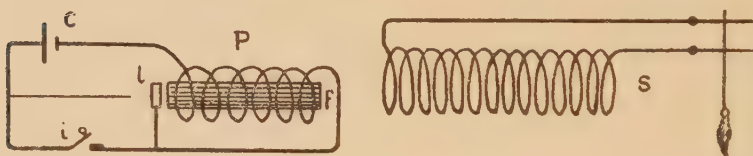


FIG. I. — Schéma du chariot d'induction.

conducteurs : un à gros fil et à peu de tours de spire, c'est la bobine primaire P, à l'intérieur de laquelle est un noyau de fer doux f ; un enroulement à fil fin et à grand nombre de tours de spire, c'est la bobine secondaire S, dont les extrémités sont reliées à un excitateur en relation avec le nerf à exciter.

La bobine primaire est reliée à une source de courant continu C. Le circuit peut être fermé soit à la main, à l'aide

* Nous n'étudierons pas les méthodes, peu nombreuses d'ailleurs et beaucoup moins exactes, qui utilisent pour l'excitation un autre agent que le courant électrique (produit chimique par exemple).

d'un interrupteur i , soit par une lame vibrante l placée en avant du fer doux. Celle-ci est utilisée si l'on veut provoquer des fermetures et des ouvertures rapides du circuit primaire.

Si dans le circuit primaire il ne passe aucun courant, ou s'il passe un courant d'intensité constante, il ne se produit rien dans le secondaire. Mais si le circuit primaire est parcouru par un courant d'intensité variable, c'est-à-dire à l'ouverture ou à la fermeture du courant primaire, il se produit des ondes induites dans le circuit secondaire et celles-ci déterminent l'excitation du nerf. Elles sont de sens inverse et de forme différente.

Dans le primaire, circuit avec self, il y a un retard à l'établissement et à la rupture du courant.

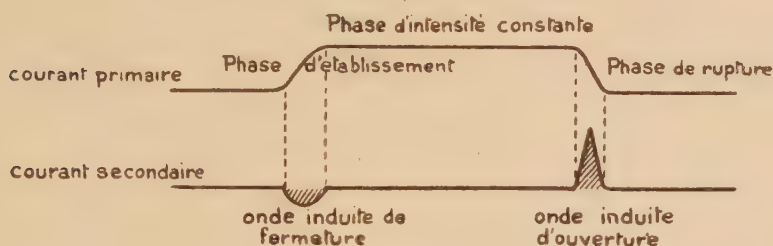


FIG. 2. — Schéma explicatif de l'apparition et de la forme des ondes induites.

L'onde primaire présente donc : une phase d'établissement du courant qui donne naissance dans le circuit secondaire à l'onde induite de fermeture, une phase d'intensité constante sans effet sur le circuit secondaire, une phase de rupture, plus brève que la phase d'établissement et qui provoque dans le secondaire l'onde induite d'ouverture. L'onde de rupture est en sens inverse de l'onde de fermeture, elle est plus brève et plus intense. Les deux ondes ont la même surface, elles débitent la même quantité d'électricité mais différemment ; l'onde de rupture se développant dans un temps plus court. Si l'on fait varier la distance des bobines, la durée des ondes induites reste

constante ; ce qui varie, c'est leur intensité et la quantité d'électricité induite.

Le seuil de contraction du muscle obtenu en excitant son nerf moteur est plus bas avec l'onde d'ouverture qu'avec l'onde de fermeture. Les différents seuils se mesurent par l'écartement des bobines. L'intensité des excitations variant en raison inverse de l'écartement des bobines, en les rapprochant de plus en plus, on finit par atteindre le seuil pour l'onde d'ouverture ; en rapprochant davantage on atteint le seuil pour l'onde de fermeture. Ayant obtenu un seuil pour un certain écartement des bobines, si, pour avoir un nouveau seuil, il faut les écarter encore plus, on dira que l'excitabilité a augmenté puisqu'il faut des excitations moins intenses. S'il faut rapprocher les bobines, l'excitabilité au contraire a diminué puisqu'il faut des excitations plus intenses. On voit donc qu'avec cet appareillage, de maniement commode mais qui en définitive donne des ondes excitantes assez compliquées, la notion d'excitabilité est réduite à une expression simplifiée. Elle varie comme la distance des bobines.

Nombreux sont les auteurs qui ont utilisé et utilisent encore le chariot d'induction pour doser l'activité des substances à pouvoir anesthésique local sur le nerf moteur. Ils ont, pour la plupart, comparé entre eux *les titres des solutions* ou *les temps d'application* capables de produire le même résultat anesthésique, c'est-à-dire de donner pour une intensité déterminée, soit faible, soit forte, l'absence de réponse. Les uns, ayant mesuré l'intensité *seuil* juste capable de donner la réponse musculaire, ont cherché le titre de la solution ou le temps d'application nécessaire pour que cette intensité liminaire ne soit plus suffisante ; ou bien ils ont choisi pour ce même but, l'intensité juste capable de donner *la réponse musculaire maximum*. D'autres ont comparé entre eux les titres des solutions ou les temps d'application capables de supprimer l'effet des *excitations les plus fortes possibles*. Par contre certains ont essayé d'utiliser, pour des *mesures quantitatives*, les graduations de l'appareil d'induction. Ils ont suivi, en rapprochant les rouleaux du chariot,

ou en faisant varier les angles que peuvent faire entre elles les deux bobines, la diminution d'excitabilité produite par l'action anesthésique. Enfin, disons que l'on a interrogé non seulement les variations d'excitabilité en faisant agir l'anesthésique sur la partie du nerf excitée par le courant électrique, mais encore la conductibilité en excitant au-dessus de la région traitée.

C'est ainsi que SANTESSON (167) a comparé la Stovaïne à la cocaïne par leur action sur la conductibilité motrice. En 1907, A. LAWEN (120) a cru pouvoir mesurer directement l'excitabilité par la distance des bobines. Il a mis au point une véritable méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux mais dont les résultats sont malheureusement fort contestables. En effet, en 1922, OZORIO DE ALMEIDA (1) a démontré qu'il y avait dans ces essais une erreur expérimentale importante due aux phénomènes *unipolaires d'induction* qu'il explique ainsi : lorsqu'on arrive avec le courant d'induction à des intensités assez fortes, une partie du courant diffuse le long du nerf et va exciter le muscle ; ceci se produit même avec un seul pôle de la bobine secondaire, l'autre restant ouvert. Si bien qu'on observe encore la réponse musculaire alors que la section physiologique du nerf est complète depuis longtemps. O. DE ALMEIDA a montré en outre que cette section physiologique était faite par la Novocaïne comme par la cocaïne.

En 1910, G. PIQUANT et L. DREYFUS (140) rangent les anesthésiques locaux par puissance décroissante de la façon suivante : Cocaïne, Novocaïne, Aल्पine, Stovaïne, etc... La même année O. GROS (72) étudie ces corps sous forme de chlorhydrate et sous forme de base. Il constate, entre autres résultats, que la base agit notablement plus vite que le sel et à des concentrations bien plus faibles.

En 1910-1911, SYMES et VELEY (178) utilisent les chocs d'induction de rupture, appliqués à des intervalles de 10 secondes sur la préparation neuro-musculaire du *sartorius* de grenouille. Pour eux la Stovaïne et ses homologues sont des anesthésiques locaux plus forts que la cocaïne. ESCH (50) expérimentant sur la conductibilité du

sciatique de lapin, démontre l'effet adjuvant de l'Adrénaline dans l'action des anesthésiques locaux sur la fibre motrice.

En 1912, HOFFMANN et KOCHMANN (83) mettent en évidence l'action favorisante du sulfate de potassium sur l'activité de la Novocaïne. S. BAGLIONI et G. PILOTTI (6) étudient, surtout du point de vue qualitatif, les effets de la Stovaïne sur la conductibilité nerveuse.

En 1913, ZORN (194) donne à la Novocaïne et à la Stovaïne une valeur anesthésique de 0,8 par rapport à celle de la cocaïne prise comme unité. Il montre d'autre part que le mélange de ces corps produit une simple addition de leurs activités et non pas une potentialisation.

En 1914, CLOSSON (36) trouve la cocaïne plus forte que la Stovaïne elle-même plus active que la Novocaïne.

SOLLMANN (173), en 1918, cherche les concentrations minima capables de produire la paralysie motrice en un temps donné. Il accorde à la Novocaïne la même activité qu'à la cocaïne.

En 1919, LAUNOY et FUJIMORI (119) concluent de leurs essais sur la conductibilité du sciatique de grenouille, qu'en règle générale, les dérivés des amino-alcools à fonction alcool tertiaire sont doués d'un pouvoir anesthésique supérieur à celui des dérivés de la série à fonction alcool secondaire. La même année WICHURA (190) et KUBOTA (96) étudient, le premier, l'action pharmacologique de l'Ecçaïne, le second, celle de l'Allocaïne S.

En 1920, CANO et RANEDO (24), HIRSCHFELDER, LUNDHOLM, NOORGAARD (79); en 1921, BONAR et SOLLMANN (15) utilisent la bobine d'induction pour connaître la valeur anesthésique, sur la fibre motrice, de nouveaux composés de synthèse.

En 1926, BJORKMANN, WIBERG et SANTESSON (11) comparent la Psicaïne et la cocaïne à différents pH. CARBONARO (25), l'année suivante, montre que la Psicaïne et la cocaïne possèdent une action sensiblement égale. STEIDLE (174) reprenant la technique de ZORN étudie l'influence de l'éthérification par le 2 Thénoyl.

En 1928, LIPSCHITZ et WEINGARTEN (122), à l'aide de la

secousse d'ouverture, ont vu une inhibition ou un renforcement d'action de la cocaïne et de la Novocaïne, sur la fibre motrice, par le bleu de méthylène, la caféine, la théophylline.

BOEMINGHAUS et KOCHMANN (14) en 1929, trouvent entre autres résultats, que la Stovaïne est 5 fois plus forte que la cocaïne, la Novocaïne étant légèrement plus faible. UHLMANN (181) signale que la Percaïne est plus active que la cocaïne et la Novocaïne.

La même année LIPSCHITZ et LAUBENDER (121) estiment que la Percaïne est 3 fois plus active que la cocaïne, mais en 1930 KOCHMANN (92) la trouve équivalente à 12 fois la cocaïne et 19 fois la Novocaïne.

ROTHLIN (165) et GESSNER (64) étudiant la Panthésine par des méthodes différentes de comparaison, lui attribuent une valeur anesthésique 4 à 5 fois plus forte que celle de la Novocaïne, sur le nerf moteur.

Toujours à l'aide des courants d'induction MAKAROW et JUDENIC (127) poursuivent des recherches en 1930 sur la conduction de la fibre nerveuse narcotisée par la cocaïne. Th. RIDER (163) découvre un synergisme Butyne-cocaïne et étudie l'action potentialisante des sels de K et de Mg. GESSNER et NAUHEIMER (67) trouvent la Percaïne 8 fois plus active que la cocaïne.

En 1931, AKIRA HISAZAKI (81) observe sur la préparation nerf-muscle que l'activité d'une solution de cocaïne diminue moins avec le temps si on l'a additionnée de gélatine.

J. KLENKE (90) et Hans DIETRICH (43) constatent, le premier que la Pantocaïne est sur le nerf moteur 5 fois plus active que la Novocaïne, le second, que la Larocaïne abolit la conductibilité de la fibre motrice à une concentration de 0,085 %.

BALLOWITZ (7) s'appuyant sur la distance des bobines étudie l'action anesthésique du Thiazol en 1932. La même année LYNN et FREDERICK LOFGREEN (125) comparent certains esters de dialkylamino méthanol à la Novocaïne.

O. GESSNER, KLENKE et WURBS (66) estiment la Larocaïne 2 fois $\frac{3}{4}$ plus forte que la Novocaïne, W. LAUBENDER et

W. OST (116) trouvent que la Pantocaïne et la Percaïne ont une activité relative variable selon les doses.

En 1933, FISK MERL et UNDERHILL (56) emploient la méthode de SOLLMANN pour apprécier la force narcotique de dérivés du naphthalène.

Reprenant les expériences de potentialisation par les sels de K, GLUCKS HANNS (69) voit que les mélanges

$\frac{\text{Novocaïne}}{\text{Sulfate de K}}$ les plus favorables varient avec le pH. A pH 7 il trouve $\frac{1}{2,5}$ à pH 7,7 = $\frac{1,5}{1}$.

HESSE et SWOBODA (75) avec le phénoxyaminoalcool en 1934, ZOBKALLO (193) avec la Protocaïne, J.-H. GARDNER et J. SEMB (61) avec des dérivés de la morpholine, en 1935, et H. K. SINHA (171) en 1936 avec des dérivés de la pyrazoline et de la quinoléine, ont utilisé le chariot d'induction pour connaître le pouvoir anesthésique de ces corps sur le tronc nerveux moteur.

Toutes ces expériences poursuivies avec les courants d'induction, malgré tout le soin avec lequel on peut les mener, ne peuvent donner que des approximations et sont sujettes à des causes d'erreurs pratiquement insurmontables. Nous avons vu la critique très importante apportée par O. DE ALMEIDA (1) à propos des effets unipôlares d'induction qui conduisent à des conclusions erronées. On peut faire à ce procédé d'excitation des objections encore plus graves. D'une part, il est difficile de graduer exactement l'intensité du courant secondaire qui est loin d'être proportionnelle à la distance des bobines et d'autre part, au moment où les bobines sont à leur position de rapprochement maximum cette intensité est extrêmement forte et mal connue. De plus, de petites variations dans la position du nerf sur les électrodes, dans la distance de ces électrodes, dans la qualité des contacts, influent beaucoup sur la réponse du nerf, pour une même intensité. Enfin, cette méthode d'investigation nous l'avons vu, conduit à exciter par courants induits d'intensité variable, mais de durée constante. Elle ignore donc le rôle du temps dans l'ex-

citation et donne de l'excitabilité une expression simplifiée, mais par trop rudimentaire puisqu'elle en méconnaît, nous l'étudierons plus loin, un des facteurs essentiels. Par suite, elle ne donne aucun renseignement sur les modalités particulières d'action des corps étudiés.

C'est pourquoi d'autres auteurs ont cherché dans les conceptions théoriques de L. LAPICQUE (102) sur la caractérisation expérimentale de l'excitabilité, une technique de comparaison plus rigoureuse de l'activité des anesthésiques locaux sur le nerf moteur.

2^o Méthodes utilisant les ondes d'électricité galvanique.

On sait que L. LAPICQUE définit l'excitabilité d'un tissu donné par deux facteurs, l'un d'intensité, l'autre de temps de passage de courant galvanique, facteurs qu'il ramène à deux mesures expérimentales : la rhéobase, intensité liminaire pour une durée de passage relativement longue, la chronaxie, temps de passage minimum pour obtenir la réponse musculaire avec une intensité double de la rhéobase.

Il faut donc succinctement pour faire de telles mesures dans le cas qui nous occupe, en plus des électrodes d'excitation, une source de courant galvanique (des accumulateurs par exemple), un potentiomètre pour graduer l'intensité, et un dispositif permettant de faire passer le courant pendant un temps très court, la chronaxie du sciatique moteur de grenouille étant de l'ordre de 0 σ , 3 *.

Ce dispositif peut être de deux sortes qui donnent chacune des ondes excitantes différentes :

a) Soit un rhéotome, comme le *chronaximètre* de L. LAPICQUE qui par l'ouverture rapide et successive de deux clefs, excite par onde rectangulaire (fig. 4) dans un circuit dépourvu de self, la distance des clefs réglant le temps de passage du courant.

* σ = millième de seconde.

b) Soit une boîte de condensateurs étalonnés dont le temps de décharge est fonction de la capacité C et de la résistance R totale du circuit qui est rendue sensiblement fixe à

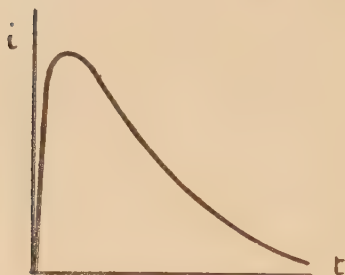


FIG. 3. — Onde de décharge d'un condensateur.

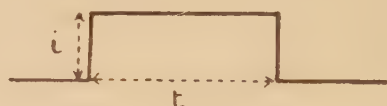


FIG. 4. — Onde rectangulaire.

l'aide d'un shunt. La figure 5 donne le montage avec les condensateurs.

Les ondes excitantes sont alors de forme exponentielle (fig. 3). L'emploi des condensateurs est plus simple et moins encombrant, c'est pourquoi la plupart des chercheurs les

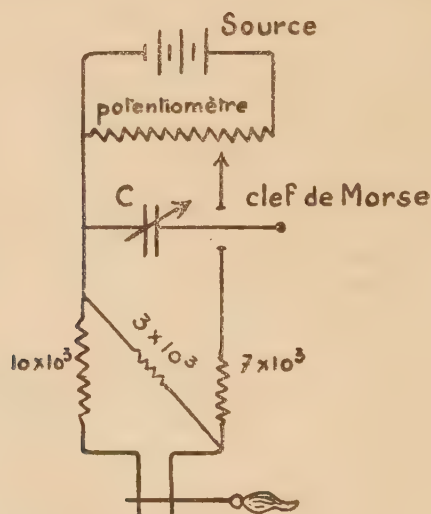


FIG. 5. — Schéma du montage pour la mesure de la chronaxie avec les condensateurs.

utilisent. L'onde excitante étant de forme différente, L. et M. LAPICQUE (110) ont montré qu'il suffisait de multiplier la constante de temps de décharge $R \times C$ de la capacité trouvée, par 0,37 pour avoir la valeur de la chronaxie en secondes, si R est en ohms et C en farads.

On conçoit que la rhéobase qui, par définition, est une intensité liminaire, mais qui pratiquement se mesure par un voltage sous résistance fixe, est sujette à certaines erreurs que nous avons signalées pour le chariot d'induction, et qui ont trait au déplacement du nerf sur les électrodes.

La chronaxie est indépendante des conditions expérimentales, c'est une constante physiologique du tissu interrogé et sa valeur nous renseigne quantitativement sur les propriétés de ce dernier. Toute variation de chronaxie, au cours d'une intervention pharmacologique par exemple, nous permettra de suivre les moindres modifications de l'excitabilité d'un nerf, *sans d'ailleurs préjuger du véritable sens de ces modifications*. Nous aurons l'occasion de revenir longuement sur toutes ces données qui, pour être très simples quant à leur détermination expérimentale, sont plus difficiles à concevoir au premier abord, du point de vue théorique. Pour l'instant voyons comment on a été amené à utiliser ces techniques pour la mesure de l'activité des anesthésiques locaux.

En 1914, L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE (112) ont signalé que le chlorhydrate de cocaïne, à dose modérée, provoque sur le tronc nerveux moteur une élévation de la rhéobase et un abaissement de la chronaxie suivi d'une stabilisation. Par lavage avec du Ringer pur les phénomènes observés sont parfaitement réversibles.

En 1921, R. DERIAUD et H. LAUGIER (42) retrouvent le même fait avec la Syncaïne dont l'activité leur paraît plus forte puisqu'ils obtiennent des actions comparables à celle de la cocaïne avec des doses 8 fois plus faibles.

H. CARDOT et J. RÉGNIER (30) en 1926, étudient le phénomène de façon systématique sur *Rana esculenta* et montrent, qu'à dose convenable, le chlorhydrate de cocaïne, appliqué

dans la région du nerf moteur qui repose sur les électrodes excitantes, fait baisser la chronaxie jusqu'à un certain minimum ou plateau suivi d'une remontée, sans jamais atteindre toutefois la valeur initiale, à moins de procéder à ce moment-là, au lavage avec du Ringer pur. Les variations de la rhéobase sont moins régulières, on observe d'abord une augmentation, puis une stabilisation qui apparaît au moment de la remontée de chronaxie, suivie parfois d'un mouvement de descente. Ce qui a surtout attiré l'attention des auteurs c'est que le maximum de baisse de chronaxie est lié à la concentration du liquide physiologique en anesthésique. Si, à l'aide d'un nombre suffisant d'expériences on établit pour chaque dose la baisse moyenne maximum de la chronaxie, on obtient en portant en abscisses les concentrations pour cent, en ordonnées les pourcentages de baisse maximum de la chronaxie, une courbe dite de « concentration-action » qui est bien plus régulière et bien plus complète que les courbes qu'on peut tracer soit en se basant sur l'augmentation de la rhéobase en un temps donné, soit sur le temps d'inexcitabilité.

Aussi J. REGNIER (144) s'appuyant sur le fait que le minimum de chronaxie survient 30 à 40 minutes environ après le début de l'action narcotique, a-t-il considéré la baisse de ce paramètre comme la phase anesthésique pure. Il a donc basé une technique de comparaison de l'activité des anesthésiques locaux sur le nerf moteur en comparant les baisses maxima de la chronaxie obtenues pour une certaine dose, à la baisse maximum donnée par le chlorhydrate de cocaïne et exprimée par la courbe concentration-action établie avec ce corps.

Il faut remarquer que cette technique a le gros avantage de ne plus tenir compte du temps nécessaire pour obtenir un certain effet narcotique, méthode de mesure qui sur le nerf, formé de milliers de fibres nerveuses de qualités diverses et inégalement réparties, ne peut avoir la rigueur d'une comparaison entre des tests de maximum d'action.

Cette nouvelle méthode, dont KILLIAN (89) a prôné

récemment la sensibilité, a permis à J. RÉGNIER (144) d'étudier la force relative des chlorhydrates de cocaïne, de pseudococaïne droite, de Novocaïne, de Stovaïne gauche, de Butelline, de Tutocaïne, du sulfate de Butelline et du formiate de pseudococaïne droite.

Elle a été utilisée avec succès par G. VALETTE (183) dans l'étude pharmacologique des benzhydrylamines qu'il a préparées au laboratoire TIFFENEAU et par M. CHAMBON (33) dans ses recherches sur l'activité anesthésique locale d'esters tropiques de quelques amino-alcools.

Sur le même principe, J. RÉGNIER (31) a d'autre part mis au point avec H. CARDOT une méthode de comparaison sur le nerf sensitif itératif (réflexe croisé de la grenouille) et avec G. VALETTE (184) sur le nerf sensitif non itératif (réflexe linguo-maxillaire de CARDOT-LAUGIER, chez le chien). C'est ainsi que J. RÉGNIER et G. VALETTE (158) ont été amenés à rapprocher les courbes concentration-action du chlorhydrate de cocaïne, obtenues sur les différents troncs nerveux moteur et sensitifs, des isothermes d'adsorption de FREUNDLICH.

Depuis, de nombreux auteurs ont étudié l'action qualitative et quantitative des anesthésiques locaux sur les paramètres de l'excitabilité du nerf moteur.

Au point de vue qualitatif, confirmant les variations inverses de la chronaxie et de la rhéobase nous citerons, en 1931 et 1933 MAGNITSKI et MUSHEJEW (126), en 1935 SHIMIZU, SÉICHI et SOICHI ALIN (169) avec le chlorhydrate de cocaïne, HOU CHOUNG LIEN (85) en 1931 avec la Psicaïne, H. SIEMS (170) en 1933 qui plongeant le muscle dans une solution de Novocaïne voit par excitation indirecte la baisse de chronaxie et la montée de rhéobase.

Seul KNÖFEL (91) en 1935 a signalé une montée primaire de chronaxie, mais il mesure ce paramètre indirectement et la plupart de ses essais sont effectués avec excitation par électrodes liquides, procédé condamné par L. LAPICQUE, parce qu'il donne de fausses chronaxies.

L'étude quantitative a été l'objet de recherches nouvelles que nous allons examiner de plus près.

J. RÉGNIER a poursuivi en 1933 avec B. BRIOLET (145) ses recherches sur l'étude quantitative de la cocaïne par les mesures chronaximétriques sur le nerf moteur.

Ils ont vu, complétant les travaux effectués par d'autres auteurs avec des moyens d'investigation différents, que la saison, le sexe des animaux et la température font varier la sensibilité des préparations neuro-musculaires à l'action de la substance médicamenteuse. C'est ainsi que le nerf moteur des grenouilles de printemps est plus sensible (maximum de baisse de chronaxie plus grand pour une même dose) que celui des grenouilles d'hiver. Les grenouilles femelles se montrent à toute époque, légèrement plus sensibles à l'action du chlorhydrate de cocaïne que les mâles. Ils ont donc recommandé de procéder à l'établissement de la courbe concentration-action de la cocaïne, servant de terme de comparaison, dans les conditions mêmes où l'on aura à étudier l'action des autres substances. De plus B. BRIOLET (22) procédant à des expériences systématiques de lavages de troncs nerveux anesthésiés a observé des variations très intéressantes de la chronaxie sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir.

À la même époque, W. LAUBENDER et M. SAUM (117) soucieux de compléter l'étude pharmacologique de deux anesthésiques locaux nouveaux, la Percaine et la Pantocaïne, ont essayé de comparer sur le nerf moteur, l'activité relative de ces substances par rapport à celle de la cocaïne en utilisant la technique de J. RÉGNIER. Ils ont signalé certaines anomalies que nous allons indiquer brièvement puisque l'un des buts de notre travail a été, précisément, de reprendre leurs essais pour voir dans quelles mesures ils pouvaient être confirmés, nous reviendrons donc en détail sur leurs constatations.

Ils ont observé avec le chlorhydrate de cocaïne et la Pantocaïne la montée de rhéobase habituelle et une baisse de chronaxie suivie d'une sorte de plateau, mais ils semblent bien être passés sur le minimum qui est à la base même de la méthode. Avec la Percaine, ils ont noté des variations extrêmement brutales de la rhéobase et de la chronaxie,

cette dernière n'atteignant jamais de plateau caractéristique même avec les faibles doses. En outre, ils ont remarqué très souvent au début d'action, une montée de chronaxie et une baisse de rhéobase. Ces constatations les ont amenés aux conclusions suivantes : « la méthode de J. RÉGNIER est un moyen très précieux pour connaître les différents mécanismes d'action d'anesthésiques locaux d'espèces chimiques diverses, mais elle ne permet pas en général de connaître l'efficacité relative de ces drogues ». Nous verrons que cette dernière conclusion a été un peu trop hâtive.

Mais une des critiques les plus graves en apparence, qui aient été faites indirectement, du point de vue théorique, a été publiée par J. SIVADJIAN (172).

Cet auteur est parti de deux faits expérimentaux :

Le premier s'appuie sur les observations de L. LAPICQUÉ et de son école qui, dans de nombreux travaux, ont montré que la chronaxie, caractéristique chronologique de l'excitabilité, était liée aux propriétés colloïdales de la matière vivante. Ils ont observé, aussi bien sur le nerf que sur le muscle, que les substances qui, à faibles doses, font baisser la chronaxie, augmentent l'imbibition des tissus, c'est-à-dire leur perméabilité pour l'eau (gliocinèse) ; ce fait se voyant sur la fibre nerveuse par un gonflement de la gaine de myéline. Avec l'augmentation de la dose il apparaît, mais sur le muscle seulement, une seconde phase où les conditions se renversent. On observe alors l'augmentation de la chronaxie et la disparition de l'imbibition. D'autre part, ils ont vu que des drogues comme l'atropine, le curare, et la spartéine qui font monter la chronaxie diminuent la perméabilité du tissu musculaire.

Le second ordre de faits sur lequel s'appuie SIVADJIAN tient compte d'un certain nombre de recherches faites sur des tissus très variés et qui semblent prouver que l'anesthésie s'accompagne d'une diminution de la perméabilité tissulaire. Il cite entre autres les travaux de LILLIE, HÖBER, LEPESCHKIN, OSTERHOUT, WINTERSTEIN, ANSELMINO, etc.... et il expérimente à son tour sur le gastrocnémien de grenouille pour voir les variations de poids du muscle traité

ou non par des produits de la série des pipérazines carbinols à pouvoir anesthésique local marqué. Après avoir pesé deux muscles, il trempe l'un pendant 40' soit dans 10 cmc. d'eau distillée, soit dans une solution de saccharose à 2 ‰, soit dans du Ringer isotonique. L'autre muscle est trempé dans les mêmes liquides contenant 0 gr. 20 % d'un des corps étudiés. Il ne donne de résultats complets qu'avec les solutions saccharosées ou l'eau distillée. Il observe alors une diminution du poids du muscle en corrélation avec la force anesthésique de surface (probablement). Toutefois il ne voit pas de différence pour les doses qui sur le nerf provoquent l'abaissement de la chronaxie. Quoiqu'il en soit il affirme « Il ressort nettement de ces expériences que les anesthésiques produisent la diminution de l'imbibition des tissus, et cela, de façon d'autant plus accusée que la substance est plus fortement anesthésique ». Or dit-il « d'après L. LAPICQUE, l'augmentation de l'excitabilité, c'est-à-dire la baisse de chronaxie, est toujours accompagnée de l'augmentation de la perméabilité ». Donc « on peut conclure de tout ce qui précède que les anesthésiques augmentent l'excitabilité du moins dans une première phase ». Ce qui a pour conséquence, mais il ne l'exprime pas nettement, que dans l'action d'un anesthésique local sur un tronc nerveux il se produirait, en premier lieu une phase d'hyperexcitabilité pendant toute la baisse de chronaxie, la phase narcotique pure s'installant seulement au moment de la remontée. On voit tout de suite que si cette théorie était exacte, J. RÉGNIER en basant sa méthode de comparaison sur le maximum de baisse de la chronaxie, aurait évalué non pas un pouvoir anesthésique mais une hyperexcitabilité prénarcotique.

A cela B. BRIOLET (22) a répondu dans sa thèse, que pour les anesthésiques locaux, l'hyperexcitabilité prénarcotique, idée classiquement admise d'ailleurs, est considérée comme essentiellement fugace. Or, la baisse de chronaxie se prolonge en moyenne 40 minutes. De plus des essais poursuivis avec d'autres agents excitants (coupures, pincements, chaleur, froid, agents chimiques), des essais effectués pour

connaître la possibilité de retour du nerf à l'état normal à chacune des trois phases (baisse-plateau-remontée de chronaxie), enfin des recherches microscopiques au cours desquelles elle n'a vu aucune régression du gonflement de la myéline à la phase correspondant à la remontée de chronaxie, l'ont amenée à penser que les trois phases constituent toutes les trois la phase narcotique. La première et la seconde représentant la phase narcotique à son début, la troisième étant une phase plus spécialement toxique.

On peut ajouter que si les variations inverses de la chronaxie et de la capacité d'imbibition peuvent être admises pour le muscle, à la suite de L. LAPICQUE, le gonflement de la myéline pour le nerf, qui nous le voyons est présent aux trois phases, n'infirme ni ne confirme cette conception puisque l'élément excitable est dans le cylindraxe.

D'autre part, si les expériences de SIVADJIAN viennent à l'appui d'une diminution de la perméabilité sous l'influence des narcotiques (baisse expérimentale de l'excitabilité) de nombreux auteurs, comme l'a montré W. KOPACZEWSKI (94), ont soutenu le contraire. Les rapports qui lient les variations d'excitabilité à celles de perméabilité sont extrêmement complexes et loin d'être élucidées. Suivant le matériel d'épreuve et la technique utilisée, suivant les anesthésiques employés et leur concentration, les résultats obtenus ont été très souvent contradictoires. On trouvera dans le livre de GELLHORN-RÉGNIER (63) l'exposé des recherches sur cette question et leur étude critique. A la suite de ces auteurs disons qu'on peut admettre actuellement et en général « une diminution de la perméabilité cellulaire sous l'influence des doses narcotiques faibles et au début de l'action des doses moyennes, augmentation de la perméabilité par action prolongée des doses faibles et des doses moyennes et par action primaire très souvent des doses fortes. Chaque tissu pouvant individuellement répondre suivant des modalités particulières ».

Quoi qu'il en soit nous voyons que pour la fibre nerveuse toute conclusion dans un sens ou dans l'autre, soit qu'elle porte sur les rapports de la chronaxie et de la perméabi-

lité, soit qu'elle s'appuie sur les variations de l'excitabilité et de la perméabilité, est susceptible de critiques expérimentales importantes.

Mais ce qui paraît avoir orienté SIVADJIAN vers l'interprétation qu'il donne de la baisse de chronaxie, c'est l'idée selon laquelle ce paramètre varie en sens inverse de l'excitabilité. Or, L. LAPICQUE ne s'est pas lassé de s'élever contre cette conception. Il a toujours défini la chronaxie comme un paramètre de l'excitabilité, nécessaire et suffisant pour définir l'état, à un moment donné, d'un tissu excitable, jamais il n'a soutenu le parallélisme direct ou indirect de cette notation avec l'excitabilité comme on peut la concevoir avec le chariot d'induction. L. LAPICQUE a insisté à plusieurs reprises sur le danger qu'il y a à confondre baisse de chronaxie et augmentation d'excitabilité, hausse de chronaxie et baisse d'excitabilité. Or c'est là une confusion que font couramment les auteurs étrangers et ce qui est plus étonnant certains auteurs français. Ce sont surtout les pharmacologues, qui s'appuyant pratiquement et à juste titre sur le paramètre indépendant des conditions expérimentales c'est-à-dire la chronaxie, ont fini par perdre de vue l'importance théorique de la rhéobase dans la définition de l'excitabilité. Etudiant l'action pharmacologique d'un corps, ils ont alors raisonné seulement avec le temps de passage du courant, ce qui les a amenés tout naturellement à conclure que l'excitabilité est d'autant plus grande que la durée liminaire de passage du courant est plus courte et vice-versa, oubliant qu'aux variations du facteur temps, avaient correspondu simultanément des variations du facteur intensité. C'est ainsi que dans des travaux ayant trait à l'étude de quelques esters, ou de quelques alcools par exemple, sur le tronc nerveux moteur, les auteurs observent une diminution de chronaxie jusqu'à l'inexcitabilité. Cela ne les empêche pas de considérer la baisse de chronaxie comme une phase d'hyperexcitabilité... qui se transforme sans transition, en inexcitabilité complète, ce qui est assez surprenant. On n'a donc pas le droit, observant des variations de chronaxie dans un sens déterminé,

de conclure à des variations forcément inverses de l'excitabilité.

En fait, si de telles assimilations ont pu se produire, substituant peu à peu la notion de chronaxie à celle d'excitabilité, c'est que les auteurs qui les ont commises ont oublié le véritable sens original de l'une et de l'autre. On a confondu excitabilité, lois de l'excitation, chronaxie, parce que l'on a perdu de vue comment ces conceptions s'étaient fait jour, peu à peu, avec les progrès des moyens de recherche et les hypothèses émises pour expliquer les phénomènes de l'excitation électrique.

Néanmoins, avant d'entreprendre tout nouveau travail sur l'action des anesthésiques locaux, par des mesures chronaximétriques en vue de la comparaison de leur activité relative sur le nerf moteur, il nous paraît indispensable de démontrer expérimentalement que la baisse de chronaxie qu'ils produisent dès les premières minutes de leur action, s'accompagne bien d'une diminution de l'excitabilité. Nous sommes donc conduits à chercher comment on peut actuellement, pour des mesures pharmacologiques, exprimer cette excitabilité en s'appuyant sur les mesures expérimentales proposées par L. LAPICQUE et utilisées par J. RÉGNIER.

Pour bien poser le problème, il nous faut insister sur ce qui a amené L. LAPICQUE à caractériser l'état excitable d'un tissu, par la rhéobase et la chronaxie, en partant des lois expérimentales de l'excitation. Cela nous oblige donc à passer en revue les données de l'expérience qui ont amené peu à peu les chercheurs à traduire les phénomènes étudiés sous forme mathématique, d'où l'on a pu mettre en évidence les deux paramètres, intensité-temps, qui conditionnent une excitabilité donnée. Ainsi pourrions-nous dégager en toute connaissance de cause, comment de la conception de l'excitabilité mesurée par les ondes d'induction et que l'on peut considérer comme l'inverse d'une quantité d'électricité, on en est venu à exprimer les variations de l'excitabilité du nerf moteur aux ondes rectangulaires sous une influence pharmacodynamique, par l'inverse de l'énergie électrique

dépensée pour provoquer la réponse liminaire du muscle correspondant.

Nous allons donc rappeler les principales lois de l'excitation qui ont été proposées depuis DU BOIS REYMOND. Nous n'entrerons pas dans le détail des expériences ou des développements mathématiques qui ont pu y conduire. On trouvera d'ailleurs dans le livre de L. LAPICQUE (102) « L'excitabilité en fonction du temps », la critique détaillée de la question jusqu'à 1926, livre dans lequel nous avons largement puisé ainsi que dans les différents cours professés ces dernières années par cet auteur. Au cours de cet historique que nous voulons rapide mais complet, nous citerons quelques formules mathématiques qui montreront combien des faits expérimentaux, apparemment réguliers, se laissent difficilement traduire par des expressions simples. Ceci à seule fin de rappeler l'extrême complexité des phénomènes envisagés.

PREMIÈRE PARTIE

PREMIER CHAPITRE

Les lois de l'excitation et l'excitabilité au courant galvanique.

Pour tenter de formuler les lois de l'excitation électrique les chercheurs ont suivi deux directives générales :

En premier lieu, à l'aide des données expérimentales qu'ils obtenaient sur des tissus divers avec des ondes excitantes variées, ils ont essayé la formule mathématique qui coïncidait le mieux avec leurs chiffres. Ils ont ainsi mis en évidence un certain nombre de paramètres dont ils ont cherché ensuite la signification.

En second lieu et depuis NERNST, partant des hypothèses émises pour expliquer l'action du courant électrique, ou à l'aide d'hypothèses nouvelles, ils ont pénétré plus avant dans les processus intimes de l'excitation. S'appuyant sur les données mathématiques acquises dans le domaine de la matière inerte pour les phénomènes supposés, ils ont essayé de voir dans quelles mesures on pouvait les appliquer à la matière vivante.

Nous aurions pu diviser l'exposé qui va suivre en ces deux grandes tendances. Mais ce procédé s'il simplifie la question, avait le désavantage d'être arbitraire et de décaler des recherches faites à la même époque à la suite d'une expérimentation particulière.

Nous suivrons donc la genèse des lois de l'excitation au fur et à mesure de leur découverte. Nous nous en tiendrons bien entendu, au courant galvanique, seul mode d'excita-

tion sur lequel porte notre discussion. Mais nous verrons que les efforts des chercheurs se sont portés de plus en plus vers l'expression de la loi générale, c'est-à-dire celle qui rend compte des résultats de l'expérience avec toutes les formes d'excitation.

D'après L. LAPICQUE (102) c'est VOLTA qui, le premier, a constaté que la fermeture d'un courant électrique suffisamment intense sur un nerf provoque une secousse dans le muscle correspondant : c'est l'excitation de fermeture. Ensuite tant que le courant passe, on n'observe aucune réponse, puis quand on interrompt le courant on obtient une nouvelle secousse : c'est l'excitation d'ouverture. VOLTA en déduit que le courant électrique n'excite que pendant les premiers instants de son passage. RITTER étudiant les courants progressifs observa que le courant qui, établi brusquement, provoquait une secousse, devenait inefficace si on l'établissait progressivement. Sur ces deux constatations expérimentales, DU BOIS REYMOND (47) bâtit sa loi de l'excitation en 1848. Pour lui, le courant n'agit que par ses périodes variables : seule, la variation du courant compte à condition qu'elle soit suffisamment brusque. Ce qu'il exprime sous une forme mathématique simple « L'excitation est fonction de la dérivée de la densité (ou de l'intensité) du courant par rapport au temps ». Cette loi était mathématiquement fausse, comme l'a montré HOORWEG plus tard puisqu'elle exprime que l'excitation ne dépend des valeurs de l'intensité qu'en deux temps différents, elle est indépendante du chemin intermédiaire, de la pente de l'établissement du courant entre ces deux temps. De plus, elle implique que le courant constant ne joue aucun rôle dans l'excitation. DU BOIS REYMOND ayant constaté que la contraction du gastrocnémien de grenouille se produisait encore pour une durée de passage de courant du demi-centième de seconde, jugea ce temps infiniment petit et conclut que la durée de passage du courant n'intervenait pas dans l'excitation. Seule comptait la période variable et sa pente. Or, nous savons maintenant que ce temps de 0 sec, 005 est

en fait un temps très long pour un muscle aussi rapide que le gastrocnémien de grenouille. L'influence du temps de passage du courant constant ne pouvait être sensible que pour des durées bien plus petites. Malgré son inexactitude, cette loi de DU BOIS REYMOND a tenu une place considérable dans l'électro-physiologie et WILKE et ATZLER (192) la prenaient encore, en 1912, comme base de raisonnements sur la nature des phénomènes nerveux.

En 1863, FICK (55) expérimentant sur le muscle adducteur des valves d'un mollusque lent, l'Anodonte, avec l'idée que sur un tel matériel les temps d'excitation devraient être plus longs, constate qu'un courant est d'autant moins efficace qu'il est plus court et cela pour des temps de passage de 1 à 4 secondes. Ses expériences l'amènent à penser que « pour les muscles striés de la grenouille non plus, la loi de DU BOIS-REYMOND n'est pas la dernière expression de la réalité. Il est à croire que là aussi, le courant pour produire l'excitation doit passer pendant un certain temps, seulement, doit-on penser aussi, les durées pendant lesquelles le courant doit passer sont extraordinairement plus courtes que pour le muscle paresseux de l'Anodonte ». Partant de là il réussit à voir, à l'aide d'un appareil rudimentaire, que les courants extrêmement brefs, de l'ordre du cent-millième de seconde, ne sont plus efficaces pour le gastrocnémien de la grenouille. Comme, sur le muscle de l'Anodonte, la hauteur de la secousse, pour une intensité constante, augmente avec la durée du passage jusqu'à une certaine limite, le temps efficace est d'autant plus grand qu'on prend une plus petite intensité. Mais là le maximum obtenu dans les expériences a été de 2 à 3 millièmes de seconde. Inversement, avec ces petites intensités, toute secousse disparaît pour les durées inférieures à 1 millième de seconde. Ainsi apparaît la notion d'une échelle des temps différente pour divers organismes.

En 1868, BRÜCKE (23) à son tour, insiste sur le rôle de la durée dans l'excitation, rôle variable suivant l'irritabilité en jeu, mais il conclut à la différence d'excitabilité du nerf et du muscle, conception erronée comme il l'a été démontré par la suite. La question est reprise en 1870 par ENGEL-

MANN (49), sur l'uretère du lapin, tube musculaire lisse qui se contracte de façon péristaltique. Sur un tel objet l'influence de la durée du courant constant n'est pas difficile à constater ni même à mesurer, puisque les temps de passage sont assez grands pour être effectués à la main. Plus le passage est long pour une intensité donnée et jusqu'à une certaine limite, plus la contraction est forte ; il n'y a pas de contraction si la durée du passage n'excède pas une certaine limite. Et cette limite (qui est toujours bien au delà du temps

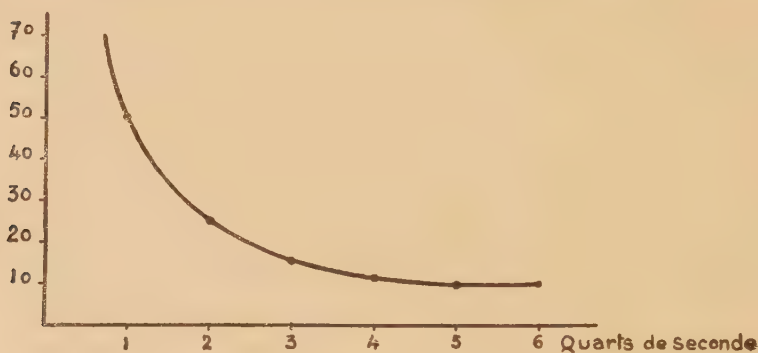


FIG. 6. — Relation entre l'intensité liminaire et le temps de passage du courant.

nécessaire pour que le courant atteigne son régime) est d'autant moins élevée que le courant est plus fort. Si on met en abscisses les temps en $1/4$ de seconde, en ordonnées les intensités en centimètres du rhéocorde (longueur de la résistance shuntant le circuit d'excitation) on obtient, pour une expérience, la courbe de la figure 6.

On y voit une relation régulière entre l'intensité liminaire et la durée de passage. Quand, au-dessous d'une certaine valeur, on diminue la durée du passage du courant, il faut augmenter d'autant plus l'intensité pour que le courant reste efficace. ENGELMANN a pu généraliser ses résultats à la grenouille et à la faune microscopique des eaux stagnantes (Infusoires, Vers, Rotifères, Arthropodes...). C'est là la première esquisse de la loi d'excitation que l'on devait préciser et retrouver sur tous les tissus. FICK et ENGELMANN ont

en outre montré que la brusquerie nécessaire dans l'établissement du courant était toute relative et dépendait de l'organisme ou de l'organe étudié. Nous arrivons donc à cette conception que tant en ce qui concerne la durée de passage du courant, que la pente d'établissement de ce courant, il n'existe pas de loi générale valable dans tous les cas, il n'y a pas de *durée absolue*. Aux organes lents correspondent des temps longs, aux organes rapides des temps brefs. Il existe pour chaque être, comme le dit ENGELMANN, un « temps physiologique », expression qui devait être reprise et précisée plus tard par L. LAPICQUE.

En 1884, Von KRIES (95) eut l'idée d'employer un orthorhéonome pour étudier l'action d'un courant à établissement linéaire rapide sur le sciatique de grenouille, en observant la réponse minima du gastrocnémien. Il constata que si l'on fait croître le temps d'établissement, il faut augmenter l'intensité ; de plus il y a une vitesse d'établissement au-dessous de laquelle on ne peut pas descendre quelle que soit l'intensité employée. On n'obtient pas d'excitation avec un courant d'établissement plus lent, une pente de courant inférieure ; c'est la « pente limite ». Fait très important et qui montre, avec les observations antérieures sur les différences à cet égard entre les divers types d'organes, qu'une telle propriété doit entrer également en ligne de compte dans une théorie générale de l'excitation, c'est que le refroidissement de la préparation provoque une diminution des diviseurs de l'excitation * pour toutes les pentes et un abaissement de la pente limite.

En 1892, HOORWEG (84) recherche sans vivisection, sur l'homme, comment les diverses grandeurs électriques varient avec la capacité d'un condensateur lorsque le courant de charge provoque dans tous les cas la contraction minimale d'un muscle. On sait que la loi de décharge d'un condensateur est une loi exponentielle, la charge diminue à chaque

* Von KRIES définit le « diviseur de l'excitation » comme le rapport entre l'intensité nécessaire pour obtenir une réponse avec un courant d'établissement progressif et l'intensité nécessaire pour obtenir le même effet avec une fermeture brusque. Ce rapport mesure donc la diminution d'efficacité par l'effet de la pente.

instant proportionnellement à sa valeur à cet instant. La figure 7 représente la forme de deux ondes de décharge, la capacité C_2 étant double de celle de C_1 , le voltage de charge et la résistance du circuit étant constants. HOORWEG partant de la loi de DU BOIS REYMOND encore officiellement incontestée pensait qu'en faisant croître la capacité, le courant de décharge ne serait efficace qu'en forçant le voltage de charge, ce qui augmente évidemment la pente

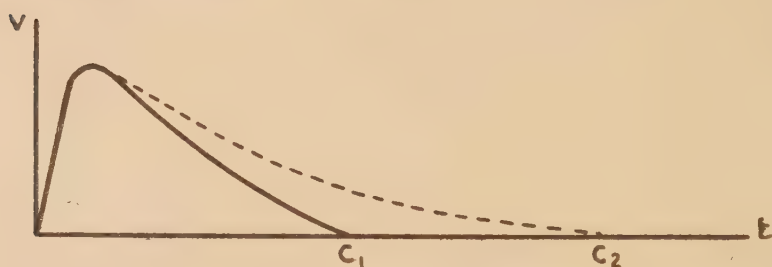


FIG. 7. — Forme des ondes de décharge de deux capacités différentes.

du courant de décharge. Si l'on se reporte à la figure 7 on voit que C_2 devrait, d'après cette loi, être moins excitant que C_1 . Or il trouva que si l'on augmente la capacité on peut diminuer le voltage de charge, jusqu'à une certaine limite. Ceci est au contraire en accord avec les résultats d'ENGELMANN : l'accroissement de la capacité équivaut à un allongement du temps de passage, il accroît donc jusqu'à la limite, l'efficacité. Quand la capacité décroît, le voltage croît continuellement, la quantité CV décroît régulièrement et l'énergie $0,5 CV^2$ décroît d'abord, puis recommence à croître. Toutes ces relations peuvent s'exprimer par la formule : $V = aR + \frac{b}{C}$, où V désigne le voltage de charge, R la résistance du circuit de décharge, C la capacité, a et b deux constantes. C'est la loi de Hoorweg qui devait être retrouvée par G. WEISS avec les courants rectangulaires. On en déduit pour la quantité $Q = aRC + b$, ce qui est l'équation d'une droite, et pour l'énergie $E = 0,5 (a^2 R^2 C + \frac{b^2}{C} + 2abR)$

qui indique pour E une valeur minima lorsque $C = \frac{b}{aR}$ *.

HOORWEG conclut que l'excitation instantanée est conditionnée non par la vitesse de changement d'intensité à l'instant considéré mais par l'intensité elle-même à cet instant, et que l'efficacité de ce facteur décroît logarithmiquement avec le temps. Il propose la loi élémentaire suivante pour remplacer celle de DU BOIS REYMOND :

$$\varepsilon = \alpha i . e^{-\beta t}$$

La formule principale $V = aR + \frac{b}{C}$ (qui revient à assimiler le lieu des voltages liminaires en fonction de la capacité à une branche d'hyperbole équilatère rapportée à ses deux asymptotes) n'est qu'approchée comme l'ont montré depuis les recherches de L. LAPICQUE et de HERMANN (74). De plus la loi élémentaire $\varepsilon = \alpha i . e^{-\beta t}$ est insuffisante comme loi générale de l'excitation, d'une part parce qu'elle conduit à une relation entre l'intensité et la durée liminaire qui n'est pas la formule hyperbolique et qui ne représente les faits physiologiques qu'avec une approximation encore moindre; d'autre part, relativement aux courants progressifs, GILDEMEISTER (68) a montré qu'elle est nettement erronée.

En 1894, CYBULSKY et ZANIETOWSKI (41) voulant *à priori* ramener l'excitation à une grandeur électrique qui restât constante pour diverses décharges d'égale efficacité, ont pensé que l'énergie pouvait seule répondre à ce desideratum et au lieu de signaler le minimum qui existe dans leurs chiffres, ils parlent d'une énergie constante; elle est seulement à peu près constante entre certaines limites. Mais ils contestent les résultats de HOORWEG en ce qui concerne la variation de la quantité qui, d'après eux, croît quand la capacité diminue pour les petites capacités. D'après L. LAPICQUE (102) leur observation repose manifestement sur une erreur expérimentale qu'il attribue à un défaut d'isolement.

* Ce qui d'après une publication récente de H. A. BLAIR (13) ne s'accorde pas avec les faits expérimentaux.

WALLER (187), en 1899, reprit la question en partant de la notion de rapidité diverse dans l'excitabilité. Il pense que « nous avons une connaissance adéquate de la valeur physiologique d'un stimulus quand nous connaissons :

1° sa valeur absolue en erg,

2° la vitesse avec laquelle cette énergie frappe et met en mouvement les molécules excitables ». Il propose une caractéristique $\frac{V}{RC} \times K$ qui exprime la vitesse de décroissance du débit d'énergie. Sa conception n'est donc pas transposable aux passages limités de courant constant, de plus sa caractéristique subit d'énormes variations de valeurs sous des influences tout à fait contingentes.

En cette même année 1899, le physicien NERNST (132) proposait une théorie physico-chimique de l'excitation qui devait quelques années plus tard éclipser toutes les autres conceptions.

On sait que le courant électrique agit par *dépolarisation*, c'est la décharge locale de la surface de la fibre nerveuse, normalement chargée positivement, par les charges négatives apportées par la cathode, qui est à l'origine de l'influx nerveux. NERNST voulant expliquer le paradoxe de TESLA et de D'ARSONVAL pensa que le seul processus possible pour l'action du courant est une polarisation au niveau des membranes (bien qu'il s'agisse en réalité d'une dépolarisation son raisonnement reste valable), l'excitation électrique serait donc due à une modification de la concentration du cytoplasme en ions. Dans le cas des courants de haute fréquence on comprend que le changement rapide du sens du courant qui renverse à chaque fois le sens de la polarisation ne permette pas une accumulation d'ions à la membrane, assez importante pour provoquer l'excitation. Avec des courants de moindre fréquence, la polarisation pourra au contraire atteindre une valeur suffisante.

NERNST calcule que la polarisation à la membrane sous l'influence d'un courant d'intensité i , croît comme la racine carrée du temps t . Posons que l'on obtiendra le seuil de l'excitation quand le changement de concentration aura atteint une valeur toujours la même P de la polarisation.

On a alors $P = \alpha i \sqrt{t}$, le seuil sera donc atteint chaque fois que l'on aura $i = \frac{P}{\alpha \sqrt{t}}$, P et α étant constants $i = \frac{K}{\sqrt{t}}$.
C'est la loi de NERNST.

Cette loi est en accord satisfaisant avec la loi expérimentale pour les temps courts bien que pour les temps extrêmement brefs la courbe réelle de l'intensité en fonction du temps se redresse plus vite que la courbe théorique ; mais pour les temps longs il apparaît immédiatement que si t croît indéfiniment i diminue toujours et tend vers zéro, ce qui est contraire aux résultats expérimentaux. D'autre part cette formule n'explique ni l'excitation d'ouverture ni l'inefficacité des courants lentement progressifs. NERNST fait alors une hypothèse complémentaire. Si les changements de concentration sont trop lents, la membrane s'adapte et il n'y a plus d'excitation. Il y aurait un phénomène antagoniste de la polarisation, l'*accommodation*, qui serait dû à une transformation chimique. Mais c'est là un processus dont la nature n'est pas éclaircie. Avec NERNST cependant un pas important dans la connaissance de l'excitation a été fait, mais la loi de la racine carrée du temps rend compte de ce qui est commun à toutes les excitabilités ; le caractère chronologique spécial à chacune lui échappe.

En 1901, G. WEISS (190) pense qu'avec le condensateur on ne sait à quel moment on doit considérer la décharge comme terminée, il décide donc de se servir de courants rectangulaires de courte durée et pour ce faire, il imagine son *rhéotome balistique*. Le courant commence à passer quand un projectile de vitesse connue coupe un premier fil, il est interrompu à la rupture d'un second fil. Le millième de seconde est alors un temps très maniable puisqu'il est représenté par une distance des deux fils de 30 centimètres environ. Sur le sciatique gastrocnémien de la grenouille WEISS constate que si l'on diminue le temps au-dessous de 3τ il faut pour obtenir une réponse augmenter en même temps l'intensité. Le temps d'établissement du courant qui est, au plus, du cent-millième de seconde n'intervient donc pas. Il obtient une courbe expérimentale identique à celle d'ENGELMANN sur l'uretère, seule diffère l'échelle des temps.

Il assimile alors la courbe de l'intensité en fonction du temps à une hyperbole et donne la formule $i = \frac{a}{t} + b$, a et b étant des constantes, ce qui, pour la quantité, donne : $Q = a + bt$. C'est la loi de HOORWEG. En effet, d'après la loi d'OHM $i = \frac{V}{R}$ et remplaçons t , durée mesurée directement par RC, constante de temps de la décharge d'un condensateur, on a :

$$\frac{V}{R} = \frac{a + b}{RC} \quad \text{ou} \quad V = bR + \frac{a}{C}.$$

L. et M. LAPICQUE (108) commencent en 1903 une série de recherches qui devaient montrer d'une part que la loi expérimentale observée par FICK, ENGELMANN et leurs successeurs est générale et présente la même forme caractéristique chez les animaux, les protozoaires et les algues ; d'autre part que la formule hyperbolique ne s'applique pas exactement aux chiffres fournis par l'expérience (aussi bien avec les condensateurs qu'avec les ondes rectangulaires) et présente des écarts systématiques. Toutes précautions prises pour rendre les mesures aussi précises et aussi indépendantes que possible des conditions expérimentales, ils ont fait porter l'ensemble de leurs travaux sur les tissus les plus divers. Ils ont trouvé dans tous les cas des courbes de même allure, à peu près superposables mais dans lesquelles le temps a une valeur différente. Si pour le gastrocnémien de la grenouille on doit compter le temps en millièmes de seconde, il faut le compter en centièmes de seconde avec l'adducteur de la pince du crabe, la vorticelle, le pied et le cœur de l'escargot, en dixièmes de seconde avec l'estomac de grenouille, en secondes avec le manteau de l'Aplysie et les chromatophores de Spirogyres. A chaque matière vivante correspond donc un facteur de temps différent. Représentée par l'intensité (ou le voltage) la loi expérimentale garde toujours en gros, l'allure de la courbe de FICK, représentée par la quantité, elle présente comme forme d'ensemble, ainsi que l'indique la figure 8, celle d'une S très allongée et retournée.

Selon L. LAPICQUE (102), l'assimilation de cette courbe à une hyperbole équilatère n'est valable que comme formule empirique grossière et entre certaines limites. Calculant v^2t ils ont eu l'impression de rencontrer le minimum d'énergie comme fait expérimental seulement sur les nerfs et les muscles très rapides, c'est-à-dire, quand la série des mesures

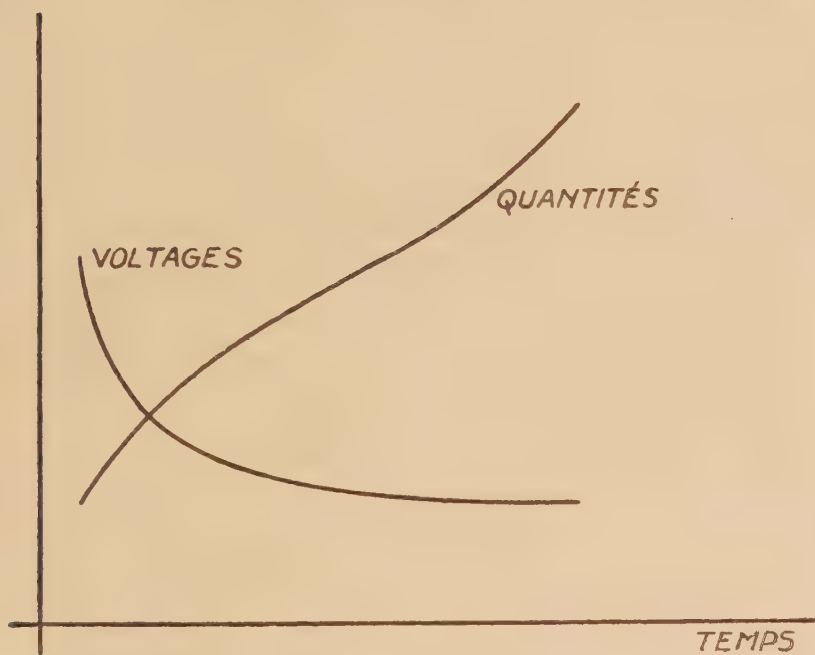


FIG. 8. — Variation du voltage et de la quantité d'électricité liminaire en fonction du temps de passage du courant.

comprend des durées de l'ordre du millième de seconde. Sur les autres tissus ils ont observé pour les temps courts que l'énergie reste constante aux erreurs d'expériences près, fait qu'ils ont confirmé récemment (111) en réponse à des objections de BONNARDEL et GOUDCHAUX (17) et qui est en accord avec la loi de NERNST. De ces recherches il ressortait que les différentes lois de l'excitation proposées jusqu'alors ne rendaient pas compte de l'allure exacte du phénomène expérimental et que dans toute formule mathématique destinée à représenter la courbe de l'excitation, devait prendre place une constante de temps caractéristique de chaque

tissu. La loi d'HOORWEG-WEISS, remarquons-le dès maintenant, contient implicitement ce facteur temps. En effet, comme l'a montré L. LAPICQUE $i = a + \frac{b}{t}$ peut se mettre sous la forme $i = a \left(1 + \frac{\tau}{t} \right)$ si l'on pose $\frac{b}{a} = \tau$ constante de temps.

Les efforts de L. et M. LAPICQUE se portèrent donc en premier lieu sur la recherche d'une formule mathématique exacte d'où l'on puisse déduire une constante absolue. En modifiant la formule de HOORWEG-WEISS et posant $Q = \alpha t + \beta - \gamma i$ ils purent classer différents muscles dans l'ordre de leur vitesse d'excitabilité, mais ils renoncèrent à cette expression « en raison de sa forme boiteuse et de son manque d'homogénéité ». En 1907, avant même de connaître la loi de NERNST qui n'avait pas encore été publiée à cette époque dans un recueil physiologique, L. LAPICQUE (99) essaya de construire une théorie physico-chimique de l'excitation basée sur la polarisation, polarisation conçue, non comme la concentration des charges à une membrane, mais suivant le schéma de HELMHOLTZ, comme deux couches d'électricité de signe contraire, assimilables aux deux armatures d'un condensateur. Nous insisterons particulièrement sur cette tentative qui a d'ailleurs été reprise sous des formes diverses par EBBECKE (48), BISHOP (10), STROHL et DESGREZ (177), car nous verrons dans la suite de ce travail qu'elle a servi de base à LAUBENDER et SAUM (117) pour expliquer les différences d'action des anesthésiques locaux sur la cellule nerveuse.

Soit (Fig. 9) une membrane polarisée représentée par une capacité C, cette membrane n'est pas imperméable à tous les ions puisque, interposée sur le passage du courant qui reste notable après polarisation, elle est nécessairement traversée par le courant, on représente ce fait en ajoutant une résistance r en dérivation. Mettons chacune des armatures du condensateur en communication avec un des pôles d'une source de potentiel constant et égal à V, la résistance totale des communications (sans self) entre cette source et le condensateur étant égale à R. Un calcul simple

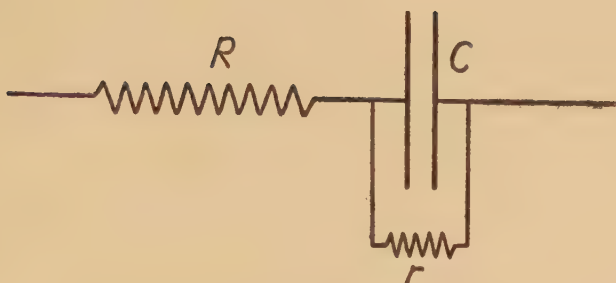


FIG. 9. — Schéma du condensateur à fuite.

montre que le potentiel auquel le condensateur sera chargé au temps t après établissement de cette communication est :

$$v = V \frac{R + r}{r} \left(1 - e^{-\frac{t}{RC} - \frac{R + r}{r}} \right)$$

Il est facile de voir que le condensateur se charge en quelques instants, puis un régime s'établit dans lequel le courant est constant et le potentiel V immuable :

$$v = V \frac{R + r}{r}$$

Si donc nous supposons que l'excitation est conditionnée par le potentiel de charge v du condensateur, le seuil devra être atteint dans les premiers instants ou bien il ne le sera jamais. Le circuit se comporte donc comme le nerf. Soit m la valeur du potentiel v nécessaire pour produire l'excitation. Nous aurons à ce moment :

$$m = V \frac{R + r}{r} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right)$$

avec :

$$\tau = RC \frac{r}{R + r}$$

soit :

$$V = \frac{\alpha}{1 - e^{-\frac{t}{\tau}}} \quad \alpha = m \frac{r}{R + r}$$

Cette formule logarithmique à deux paramètres donne

une loi des voltages V en fonction des temps analogue à la loi expérimentale. Mais la courbe des quantités en fonction des temps en diffère notablement et de plus, d'après L. LAPICQUE lui-même, l'assimilation de l'excitation à une charge de condensateur est incorrecte. Aussi dès 1908, abandonna-t-il cette représentation qui pourtant évoquait d'une façon satisfaisante certains phénomènes et mettait bien en évidence une constante de temps τ .

Pour mieux comprendre le processus intime de l'excitation électrique et ses variations quantitatives L. LAPICQUE (102) imagina plusieurs modèles hydrauliques basés sur la diffusion, qui concrétisent bien le phénomène antagoniste appelé accommodation par NERNST, et qui ont fait apparaître une relation théorique entre le coefficient chronologique de l'excitation et une certaine perméabilité au passage de l'agent excitant. Mais l'analyse mathématique l'a conduit à des équations transcendantes qui ne se prêtent pas au calcul algébrique. Devant la difficulté où il se trouvait de représenter la loi d'excitation par une formule mathématique exacte, qui en l'absence de théorie physique serait toujours discutable et pourrait d'un jour à l'autre se trouver remplacée par une formule essentiellement différente, il imagina pour comparer avec précision au point de vue du temps les diverses excitabilités, de déterminer une constante de temps empirique expérimentale. Quelle que soit l'expression analytique à laquelle puisse conduire la théorie pour traduire le rôle du temps dans l'excitation, cette expression comprendra une constante de temps absolue qui sera nécessairement proportionnelle à la constante expérimentale. Puisque toutes les excitabilités donnent des courbes intensité-temps que l'on peut rendre superposables par un choix convenable de l'échelle des abscisses et de l'échelle des ordonnées (courbes homothétiques) le temps correspondant à des points homologues dans chacune des courbes sera caractéristique. Le point dont la signification paraît d'abord la plus claire et la plus simple est celui où l'intensité liminaire commence à monter, sous l'influence du temps de passage. Le temps qui lui correspond est le

temps utile c'est le temps maximum pendant lequel le courant constant doit être efficace. L'intensité qui lui correspond et qui ne diminue plus si on augmente la durée de passage est la *rhéobase*. Mais ce point n'est pas susceptible de détermination graphique précise, en effet, la courbe ne se rapproche qu'asymptotiquement de l'horizontale et une toute petite erreur ou variation sur l'intensité, entraînerait de grosses erreurs dans la détermination du temps utile.

Rapportons l'intensité i à la rhéobase b , la courbe devient $\frac{i}{b} = f(t)$. Si les courbes sont bien homothétiques, et que nous prenions pour un tissu 1, une valeur i_1 pour laquelle le temps est t_1 , la rhéobase étant b_1 , pour un tissu 2

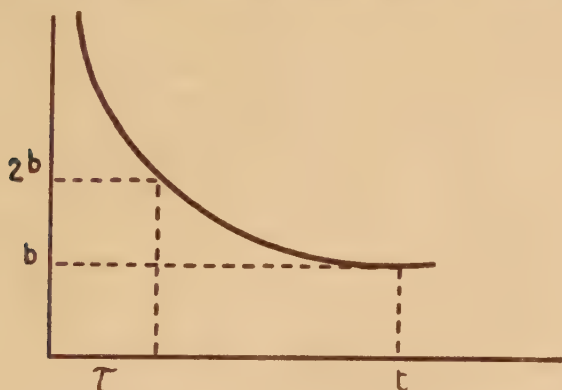


FIG. 10. — Définition graphique de la chronaxie.

i_2, t_2 et b_2 , les temps t_1 et t_2 seront caractéristiques de chaque tissu. En particulier faisons $\frac{i}{b} = 2$, c'est-à-dire prenons l'intensité double de la rhéobase, le temps τ correspondant (fig. 10) sera ce que L. LAPICQUE (100) a nommé en 1909, la *chronaxie*. La chronaxie est la constante de temps expérimentale de tout tissu. Elle est sensiblement égale au rapport $\frac{b}{a}$ de la loi d'HOORWEG-WEISS.

Il n'est plus besoin de tracer la courbe expérimentale complète pour apprécier l'état d'excitation d'un tissu, puis-

que les deux éléments irréductibles de ce dernier, la durée et l'intensité, sont exprimés par la chronaxie et la rhéobase.

Théoriquement les deux termes sont d'égale importance, pratiquement la chronaxie, comme nous le verrons plus loin, est d'une bien plus grande signification que la rhéobase. Aussi cette notation qui considère l'excitabilité exclusivement en fonction du temps, a-t-elle été largement adoptée en l'absence d'une théorie complète de l'excitation.

Il faut cependant signaler que tous les expérimentateurs n'ont pas retrouvé sur certains tissus, la courbe régulière intensité-temps dite « canonique » par L. LAPICQUE.

KEITH LUCAS (124), JINNAKA et AZUMA (87), puis W. A. RUSH-TON (167) entre autres, ont trouvé de grandes divergences avec la dite courbe pour les faibles durées. L. LAPICQUE (103) a lui-même vérifié le bien-fondé partiel de ces assertions, mais il a montré que ces erreurs, pour les temps courts, avaient une origine expérimentale, soit dans le choix des électrodes, soit dans des phénomènes d'inductance du circuit dont la répercussion est d'autant plus grande que les temps de passage sont plus brefs.

En 1910, sur le conseil de K. LUCAS, V. HILL (76) essaie une nouvelle étude mathématique de la théorie, à la fois pour contrôler la validité des vues de L. LAPICQUE et pour suppléer aux lacunes de l'hypothèse de NERNST. Après de nombreuses pages d'équations, il arrive à l'expression sim-

plifiée $i = \frac{\lambda}{1-\mu\theta t}$ déduite d'une modification des conceptions

de NERNST. λ , μ et θ sont 3 constantes pour lesquelles, en présence d'une série de chiffres expérimentaux, il faudra chercher par tâtonnement les valeurs numériques qui permettent d'obtenir la meilleure concordance. L. LAPICQUE a discuté en détails cette formule (102). Il a montré que le calcul de HILL n'apporte à la formule exponentielle une correction favorable que dans la mesure où ce calcul est inexact. Bien qu'utilisée par quelques auteurs dont KEITH LUCAS et UMRATH (182), défendue récemment par L. P. BOUCKAERT (19) sous la forme complète suivante :

$$i = \frac{\lambda}{1 - \frac{8}{n^2(1-2\xi)} \sum_1^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \cdot e^{-(2n-1)^2 \frac{K\pi^2}{a^2} t} \cos(2n-1)\xi r}$$

puis par COLLE et DELVILLE (38) qui justifient l'introduction d'une 3^e constante, cette formule doit être écartée car L. LAPICQUE a suffisamment insisté, à la suite de NERNST qui trouvait que c'était déjà trop de deux, sur le fait que les formules à nombre suffisant de paramètres peuvent se plier à suivre n'importe quelle courbe expérimentale. Aussi la concordance remarquable de la formule de HILL avec certaines données de l'expérience, bien que COLLE (37) ait montré qu'elle s'avère défectueuse pour les petites durées, n'est-elle due qu'à l'introduction du facteur μ doublement arbitraire selon L. LAPICQUE. D'ailleurs HILL lui-même, comme nous le verrons plus loin, s'est rallié récemment à une autre formule.

En 1924, ayant montré d'une part, que pour les temps courts l'énergie nécessaire à l'excitation d'un tissu reste à peu près constante quelle que soit la durée du stimulus, L. LAPICQUE (101) fait remarquer que la courbe représentative de l'énergie exprimée par i^2t , est une droite parallèle à l'axe des temps, d'ordonnée égale au carré de la constante de NERNST (Si $i = \frac{K}{\sqrt{t}}$, $i^2t = K^2$). D'autre part pour les longues durées, l'énergie est proportionnelle au temps puisqu'au delà du temps utile, l'intensité liminaire est constante. On a alors $i = a$ (rhéobase). Dans cette région, l'énergie est a^2t dont la représentation est une droite passant par l'origine. Les deux droites définies par $i^2t = K^2$ et $i^2t = a^2t$ se raccordent par un arc. L. LAPICQUE a essayé de trouver une formule générale exprimant l'énergie quelle que soit la durée du courant. Il l'a trouvée dans la formule d'une hyperbole asymptote aux droites $i^2t = K^2$ et $i^2t = a^2t$. Il en déduit immédiatement la formule de l'intensité.

$$i = a \sqrt{\frac{t + \theta + \sqrt{(t - \theta)^2 + 0,16 \theta^2}}{2t}} \quad \text{où} \quad \theta = \frac{K^2}{a^2} = 3,8 \tau$$

ou sensiblement 4τ , τ étant la chronaxie.

Cette formule peut s'écrire autrement afin d'exprimer la chronaxie à partir d'un point quelconque de la courbe expérimentale. Ainsi, si l'on détermine la rhéobase a , puis l'intensité i correspondant à une durée de passage quelconque t , la chronaxie est donnée par :

$$\tau = 3,29 t [1 - M^2 + \sqrt{1,16 M^4 - 2,16 M^2 + 1}] \quad \text{où} \quad M = \frac{i}{a}$$

Cette façon d'écrire la formule de L. LAPICQUE a été utilisée par A. M. MONNIER (128) pour déterminer la chronaxie d'un tissu au moyen d'une onde induite de bobine, de durée déterminée.

La formule de L. LAPICQUE permet de construire une courbe qui concorde parfaitement avec de nombreuses courbes expérimentales obtenues sur des tissus très divers ; il n'y a pas d'écart systématique sauf pour les durées de passage au-dessous du millième de seconde, ce qui est normal puisque, dans le cas des durées brèves, elle traduit la loi de NERNST. Elle met bien en évidence les deux paramètres de l'excitabilité, qui sont faciles à déterminer, et principalement θ , proportionnel à la chronaxie, qui exprime la vitesse caractéristique de l'élément excitable. Bien qu'elle ne s'applique pas à tous les modes d'excitation, cette formule d'interpolation tirée de l'énergie, imaginée par L. LAPICQUE a une valeur pratique et théorique, d'après P. PONTIUS (141), jamais atteinte auparavant.

En 1927, OZORIO DE ALMEIDA (2) édifie une théorie purement mathématique de l'excitation qu'il fonde sur deux hypothèses.

Pour cet auteur, il se produit dans les tissus excitables sous l'action du courant, deux phénomènes opposés : l'un proportionnel à l'intensité du courant, et traduisant la croissance du processus d'excitation E en fonction du temps, l'autre antagoniste exprime que l'état d'excitation décroît lorsqu'il est livré à lui-même. Le premier phénomène a pour équation différentielle $dE = midt$ où m est une constante.

Le deuxième phénomène est exprimé par la relation :

$dE = -2KEtdt$, où K est constant, t exprimant le temps écoulé depuis le début du stimulus. L'ensemble des phénomènes est donné par l'équation $dE = midt - 2KEtdt$. La courbe des quantités déduite de cette théorie n'est pas en accord avec la courbe expérimentale, pour les temps courts elle présente une incurvation de sens contraire à celle admise par L. LAPICQUE, aussi en 1931, O. DE ALMEIDA (3) a-t-il modifié cette formule. Il a obtenu des résultats concordant parfaitement avec les courbes expérimentales en posant $\frac{dE}{dt} = mi^2 - 2Kt/E$ qui ne diffère de la première équation que par la présence de i^2 au lieu de i . Malheureusement, selon A. M. MONNIER (130), l'expression définitive de la loi d'excitation obtenue en intégrant la formule précédente comporte des termes compliqués de résolution difficile. Elle n'illustre aucun phénomène physique connu et de plus, elle exige l'introduction d'hypothèses accessoires pour représenter notamment l'excitation d'ouverture.

En 1928, H. et E. LASSALLE (114) établissent une nouvelle formule de la loi d'excitation en partant de deux hypothèses :

L'excitation élémentaire est proportionnelle à l'énergie électrique élémentaire fournie au tissu. L'état d'excitation, au lieu de croître indéfiniment avec les durées des stimuli, augmente jusqu'à un maximum et décroît ensuite. Les auteurs sont conduits à une formule simple

$$i = \frac{a}{\sqrt{2}} \sqrt{\frac{t}{T} + \frac{T}{t}}$$

où T est le temps utile, égal à 7,87 chronaxies, t la durée du stimulus et a la rhéobase. La courbe donnée par cette formule présente un écart de 2,5 % avec la courbe expérimentale uniquement pour les temps moyens. Seulement, selon les auteurs eux-mêmes, cette théorie ne reflète exclusivement que le stade initial du processus d'excitation et n'est pas susceptible d'être généralisée.

En 1932, H. A. BLAIR (12) propose une équation différen-

tielle appuyée sur les prémisses suivantes. Le courant provoque un état d'excitation proportionnel au voltage. Cet état d'excitation tend à se dissiper selon une vitesse proportionnelle à son amplitude à chaque instant. Pour les courants rectangulaires il arrive à l'expression :

$$\log \frac{V}{V-R} = Kt + C$$

où K et C sont des constantes, R la rhéobase.

Cette formule, selon A. V. HILL (78), revient à l'équation qu'il avait lui-même proposée en 1910 ; elle ne fait que reprendre l'hypothèse formulée dès 1907 par L. LAPICQUE.

En 1933, Ph. FABRE (52) édifie une théorie cinétique de l'excitabilité qui s'appuie sur des conceptions nouvelles.

Parmi les surfaces chargées sous l'effet du courant, il en est qui sont faites de molécules actives au point de vue de l'excitation, elles la déclenchent dès qu'elles ont été modifiées en quantité suffisante par les ions déposés sur elles. Ph. FABRE pose, en premier lieu, que cette modification est due à une réaction régie par une loi usuelle de la cinétique chimique. En second lieu que la quantité à transformer par unité de surface pour atteindre le seuil de l'excitation est bien définie et sous la seule dépendance de l'état actuel : température, etc... Finalement, à l'aide d'hypothèses complémentaires, il arrive à exprimer la loi d'excitation par les ondes rectangulaires au moyen de l'intégrale :

$$t = \frac{1}{4K} \int_0^a \frac{dx}{(mi-x)^2 (M-x)}$$

dont la résolution donne :

$$4Kt [M-mi]^2 = a \frac{(M-mi)}{mi(mi-a)} + \log \frac{M(mi-a)}{mt(m-a)}$$

où M est la concentration en molécules sensibles dans l'élément considéré.

a = nombre de ces molécules qu'il faut en tous cas transformer pour atteindre le seuil de l'excitation.

K = coefficient de vitesse de la réaction.

m = coefficient de proportionnalité dépendant de la place et de l'étendue des électrodes.

En 1934, BONNARDEL (16) estimant qu'aucune des formules théoriques précédentes ne s'est montrée satisfaisante, calcule que les relations expérimentales entre la durée de passage du courant et le voltage s'expriment par la formule empirique :

$$d = \log \left[1 - \frac{1}{n(nm - m + 1)} \right] : \log \left[1 - \frac{1}{2(m + 1)} \right]$$

où d est une durée rapportée à la chronaxie.

n = voltage rapporté à la rhéobase.

$m = \frac{b}{a} R$, R = rhéobase.

L. LAPICQUE (105) a montré que cette expression à trois paramètres revient à la formule d'interpolation :

$$i = a \sqrt{\frac{1}{1 - 0,75 \frac{t}{\tau}}}$$

et ne constitue par conséquent aucun progrès positif pour la théorie de l'excitation. Il a insisté sur le fait, trop méconnu à son sens, que la polarisation électrolytique est capable de fournir un point de départ solide pour les spéculations quantitatives de l'excitation électrique. Il le prouve en montrant qu'il a obtenu un résultat inespéré pour le courant constant à début brusque, en affectant l'évolution théorique de la polarisation $K \sqrt{t}$ d'un décroissement exponentiel $e^{-\frac{t}{\tau}}$. Malheureusement le raisonnement sur cette base ne peut qu'assez laborieusement se poursuivre mathématiquement, car L. LAPICQUE (106) arrive à « une intégrale d'efficacité approchée » :

$$H = K \sqrt{t} e^{-\frac{t}{z}}$$

dont le calcul est pénible dans certains cas particuliers. Mais il en obtient très facilement une représentation graphique en bon accord avec les données de l'expérience. La même année, A. M. MONNIER (130) propose une interprétation physique de l'excitation qui, au dire de L. LAPICQUE lui-même, est une des contributions les plus importantes qui aient été apportées à la théorie.

On sait que l'influx nerveux est une onde de dépolarisation qui se déplace le long du nerf. Cette onde est parfaitement amortie. A. M. MONNIER est parti, précisément, de cette notion d'onde amortie mais en l'appliquant au phénomène inconnu provoqué dans le tissu par le courant excitant. Ce phénomène inconnu, il l'appelle « état d'excitation ».

D'après les données expérimentales récentes, il attribue à « l'état d'excitation » éveillé par un courant constant l'allure suivante : aussitôt après l'établissement du courant constant, « l'état d'excitation » croît, passe par un maximum au bout d'un temps égal au « temps utile » puis décroît graduellement. L'amplitude maximum de « l'état d'excitation » serait proportionnelle à l'intensité du courant constant. Pour exprimer ceci, il admet que la formule ci-dessous exprime le décours de l'état d'excitation V sous l'effet d'un courant constant I .

$$V = I \left(e^{-\frac{t}{6\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_1}} \right)$$

L'excitation est obtenue si, à un moment donné, V est supérieur à un seuil L . Cette formule qui est la différence de deux exponentielles décroissantes de constante de temps différentes, donne pour la phase de croissance de l'état d'excitation une allure qui s'écarte un peu de celle qui correspondrait à un phénomène de polarisation. Son intérêt ne réside pas exclusivement dans un accord plus ou moins satisfaisant avec l'expérience, mais plutôt

parce qu'elle contient *implicitement* ce phénomène antagoniste de l'excitation.

De plus, la formule ci-dessus n'exprimant qu'un mode particulier d'excitation (courant constant) on peut démontrer qu'il existe une formule beaucoup plus générale d'où il doit être possible de déduire les formules correspondant aux divers cas particuliers. D'après A. M. MONNIER cette formule générale est

$$\frac{d^2V}{dt^2} + \frac{2B}{T} \frac{dV}{dt} + \frac{B^2 - 1}{T^2} V = \frac{2dI}{Tdt}$$

Dans cette formule, B est un coefficient qui dépend du rapport des constantes de temps des exponentielles ci-dessus, T est une constante de temps fonction de la chronaxie et I est le courant stimulant.

On peut, à partir de cette équation générale, soit par le calcul, soit par l'intermédiaire de modèles physiques auxquels elle s'applique, déterminer l'allure de l'état d'excitation provoqué par des modes de stimulation électrique très divers. Par exemple il arrive pour la stimulation par courant constant à la loi d'excitation :

$$I = \frac{a}{e^{-\frac{t}{6\tau}} - e^{-\frac{t}{\tau}}}$$

Cette formule donne une courbe qui ne suit pas rigoureusement la loi expérimentale, elle s'en écarte systématiquement dans les temps courts. Mais ce qui fait l'intérêt de la théorie de A. M. MONNIER, c'est qu'elle rend compte d'un grand nombre de phénomènes parmi lesquels l'excitation par ouverture de courant, par décharges de condensateurs, par courants répétés, par courants progressifs, alternatifs, etc... Elle traduit fort bien l'excitation par des courants dont la forme est semblable au potentiel d'action de la fibre nerveuse (décharges de double condensateur). Elle explique ainsi la condition d'isochronisme, ramenée à ce que A. M. MONNIER appelle une « para-résonance ». On

sait en effet que L. et M. LAPICQUE ont indiqué que la transmission de l'excitation d'un organe à un autre est conditionnée par le rapport de leurs chronaxies respectives. Après de nombreuses discussions, cette conception de l'isochronisme neuro-musculaire paraît maintenant solidement établie expérimentalement. La théorie de la para-résonance en donne une explication rationnelle.

En 1936, A. V. HILL (77) a été conduit, pour les courants rectangulaires, à l'équation :

$$\frac{V}{R} = \frac{1}{1 - e^{-\frac{r}{K}}}$$

qui est identique à la formule logarithmique abandonnée par L. LAPICQUE. Il arrive en outre à une expression générale semblable à celle de A. M. MONNIER.

Au terme de cette vue d'ensemble sur les lois de l'excitation au courant galvanique, on peut dire que : diverses formules, plus ou moins générales, ont été proposées pour esquisser une synthèse descriptive des phénomènes d'excitation. Mais comme la nature des processus intimes de l'excitation est encore inconnue, la théorie complète de l'excitation électrique reste à édifier. Les formules proposées ne sont, en somme, que des tentatives plus ou moins heureuses pour *décrire* l'allure des phénomènes.

Avec la formule de Ozorio de ALMEIDA, qui conduit à une équation compliquée « dont la lourdeur ne peut être levée par aucun artifice » (H. et E. LASSALLE), c'est surtout la loi d'interpolation tirée de l'énergie de L. LAPICQUE qui suit le plus fidèlement les courbes « intensité-durée » obtenues avec les courants rectangulaires. Mais nous savons que ces expressions ne s'appliquent pas à tous les modes d'excitation. La théorie de A. M. MONNIER, si elle n'est pas, pour chaque mode particulier d'excitation, toujours rigoureusement en accord avec les chiffres expérimentaux, est certainement celle qui explique d'une façon rationnelle le plus grand nombre de données de l'expérience.

Quoi qu'il en soit, ce qu'il faut surtout remarquer, c'est que les formules qui, à notre sens, serrent de plus près les chiffres obtenus sur des tissus normaux, en bonnes conditions physiologiques, et sont d'application plus générale, mettent bien en évidence que l'excitabilité au courant galvanique d'un tissu considéré est conditionnée par deux facteurs :

— un facteur d'intensité du courant (ou de voltage sous résistance sensiblement fixe) ;

— et un facteur de temps de passage de ce courant qui est caractéristique de l'organe excité. C'est le grand mérite de L. LAPICQUE d'avoir fixé expérimentalement, en l'absence de toute théorie rigoureuse, la détermination de ces deux paramètres à deux mesures expérimentales qui sont chacune un seuil d'efficacité pour le courant constant. La *rhéobase*, seuil d'intensité pour toutes les durées de passage au delà d'un certain minimum, la *chronaxie*, forcément proportionnelle, nous l'avons vu, à la constante de temps absolue, et qui est le seuil de durée de passage pour une intensité double de la rhéobase. D'après L. LAPICQUE lui-même, « une excitabilité donnée, dans des conditions expérimentales données, est parfaitement connue quand nous avons la valeur de ces deux paramètres ; en mesurant ceux-ci de nouveau, nous pouvons, avec sécurité si les conditions expérimentales ne changent pas, comparer cette excitabilité à elle-même, et connaître ses variations par exemple sous l'action d'un poison. Ou bien, si nous faisons varier une des conditions expérimentales, par exemple la température, nous pouvons mesurer l'influence de cette condition.

Mais une simple mesure de seuil, d'intensité liminaire pour une durée fixe, est dépourvue de signification ; et la comparaison en apparence la plus simple et la plus directe : un seuil avant et après un poison, un seuil à une température plus haute, puis à une température plus basse, ne permet aucune conclusion. On ne peut définir l'excitabilité par un seul paramètre. Il faut insister sur ce point, où la physiologie classique péchait par défaut d'analyse, et où les procédés simplistes ont laissé dans les esprits une

fausse position de la question d'excitabilité. Dans tel ou tel cas l'excitabilité est-elle augmentée ou diminuée ? Voilà ce qu'on demandait au chariot de DU BOIS REYMOND ; la nécessité de rapprocher les bobines indiquait une diminution d'excitabilité, la possibilité de les éloigner une augmentation. Et actuellement tandis que les uns continuent à travailler ainsi, d'autres après avoir mesuré des chronaxies, se demandent si l'excitabilité a augmenté ou diminué, ou même croient devoir expliquer par exemple que diminution de chronaxie équivaut à augmentation d'excitabilité » (*l'excitabilité en fonction du temps*, pp. 230-231).

Nous voyons donc que théoriquement les deux paramètres, chronaxie et rhéobase, sont d'égale importance pour caractériser l'excitabilité d'un tissu. Mais au point de vue pratique, la rhéobase n'avance pas à grand chose, étant donnée la nécessité qu'il y aurait de connaître la valeur absolue de l'intensité au niveau des éléments excitables eux-mêmes et non des valeurs relatives comme il arrive dans les conditions ordinaires des expériences. La chronaxie est indépendante des conditions expérimentales. Si, dans certaines limites on déplace les électrodes, si on modifie l'étendue de la surface par où elles amènent le courant au tissu, la rhéobase varie largement, la chronaxie reste la même. La chronaxie est donc conditionnée par une propriété organique du tissu. Non seulement elle reste constante pour diverses expériences sur une préparation physiologique donnée, mais elle se retrouve avec la même valeur, ou avec des valeurs voisines sur toutes les préparations homologues. Elle est caractéristique d'un tissu anatomiquement et zoologiquement déterminé. La chronaxie est le paramètre précis dont les variations pourront être étudiées du point de vue quantitatif puisqu'elles indiqueront une modification des propriétés intimes du tissu, soit physiologique, soit pathologique, soit pharmacodynamique. On comprend donc pourquoi J. RÉGNIER, désireux d'établir une méthode de comparaison physiologique de l'activité des anesthésiques locaux, aussi rigoureuse que possible, basée sur leur action sur les fibres nerveuses, s'est

appuyé sur les modifications du paramètre justement indépendant des conditions expérimentales.

Cette chronaxie qui, répétons-le, considère l'excitabilité exclusivement en fonction du temps, s'est révélée une hypothèse de travail extrêmement précieuse. Nous avons vu que L. LAPICQUE et son école ont montré que les facteurs qui modifient l'état colloïdal et la perméabilité altèrent parallèlement la chronaxie. En outre, ils ont établi que la rapidité fonctionnelle d'un organe est d'autant plus grande que sa chronaxie est plus petite. Cette dernière est inversement proportionnelle à la vitesse de l'influx nerveux qui parcourt environ 1 cm. en une chronaxie, et à la grosseur des fibres. Ils ont pu démontrer expérimentalement, que la diversité du fonctionnement du système nerveux peut être attribuée à des changements dans les chronaxies de certains de ses éléments. Ces changements seraient de nature à modifier les conditions de passage entre les diverses parties du système nerveux et seraient obtenus par l'intermédiaire de certains centres agissant particulièrement sur la chronaxie des éléments qui leurs sont reliés. Les chronaxies ainsi modifiées par action centrale ont reçu le nom de « chronaxies de subordination », les chronaxies fonctionnelles propres aux tissus, étant les « chronaxies de constitution ».

Enfin, les recherches de BOURGUIGNON et de ses collaborateurs en électropathologie, ont fait de la chronaxie un élément diagnostic indiscutable. Nous voyons donc qu'en l'absence d'une théorie complète de l'excitation, la chronaxie, constante de temps conventionnelle, a été largement adoptée comme notation et reste encore la meilleure caractéristique d'une excitabilité donnée.

Mais nous savons maintenant, non seulement qu'on ne doit pas l'assimiler à l'excitabilité, mais encore que ses variations ne permettent pas théoriquement et pratiquement de préjuger du sens des modifications de cette dernière. Comment alors connaître ce sens à partir des deux données expérimentales proposées par L. LAPICQUE ?

En 1927, OZORIO DE ALMEIDA (2), à la suite de sa théorie de l'excitation dont nous avons parlé, a démontré que le

« temps utile » était égal à 3.23 chronaxies. Pour caractériser l'état d'excitabilité d'un tissu, il a proposé le rapport

$\frac{\text{Rhéobase}}{\text{Temps utile}}$ soit $\frac{\text{Rhéobase}}{3,23 \text{ chronaxies}}$ qu'il a nommé *Chronobase*.

Mais en 1931 (3) ayant modifié sa théorie il est arrivé à l'égalité : temps utile = 6,72 chronaxies, et n'a pas reparlé de

chronobase qui dans ce cas serait devenue $\frac{\text{Rhéobase}}{6,72 \text{ chronaxies}}$.

RENQVIST et HIRVONEN (160) considérant que le désaccord dans les temps courts de la loi d'HOORWEG-WEISS $Q = \alpha + \beta t$ est dû à un artefact expérimental, ont proposé en 1932, pour définir l'excitabilité le facteur α qui est une quantité d'électricité égale au produit de la chronaxie par la rhéobase (En effet, $i = \frac{\alpha}{t} + \beta$ qui pour $t = \text{chronaxie } \tau$ peut

s'écrire $2 R = \frac{\alpha}{\tau} + R$, d'où $\alpha = R \tau$, R : Rhéobase).

Il est bon de remarquer que le plus souvent la chronaxie et la rhéobase varient en sens inverse comme l'ont signalé CARDOT et LAUGIER (27). De plus, Ph. FABRE (51) a montré que dans l'électrotonus ce produit rhéobase $\times$ chronaxie est sensiblement constant. Or on sait que le cathélectrotonus s'accompagne d'une augmentation d'excitabilité puisque, avec la bobine d'induction le seuil est abaissé et que l'anélectrotonus provoque une diminution d'excitabilité. Cette notation dont les prémisses sont douteuses (Loi de HOORWEG-WEISS exacte) n'est donc pas à retenir.

La conception qui d'emblée apparaît comme la plus concrète est celle de H. LASSALLE (113). Cet auteur évalue l'excitabilité, c'est-à-dire « l'aptitude plus ou moins grande d'un élément à réagir aux incitations dynamogéniques », par l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excita-

tion. Il arrive ainsi à l'indice $E = \frac{1}{\alpha^2 \tau}$ où α est la rhéobase et τ la chronaxie.

Cet indice permet de comparer les variations de l'excitabilité d'une même préparation à condition que la résistance du tissu varie peu au cours des déterminations successives.

Sans doute, cette tentative, comme les précédentes, introduit dans l'expression la rhéobase avec toutes les imprécisions que comporte sa détermination. Mais on se heurte là, évidemment, au gros problème de l'excitation électrique, car ce qui compte pour l'excitation, ce n'est pas l'intensité du courant électrique, mais la densité au niveau de l'élément excitable, qui pratiquement est impossible à connaître. Aussi, depuis Du Bois REYMOND s'est-on autorisé à considérer, toutes choses égales d'ailleurs, l'intensité comme directement proportionnelle à la densité. On voit donc que cette expression est admissible dans le cas où la surface excitable reste à peu près constante d'une détermination à l'autre.

C'est pourquoi L. LAPICQUE (104) en 1932 a admis que la conception de LASSALLE lui paraissait non seulement fondée en théorie mais encore capable de conduire, en certains cas, à une mesure précise et significative. Par exemple lorsqu'on opère d'une façon telle que les mesures d'intensité soient le plus possible indépendantes des conditions expérimentales, et qu'on utilise, pour le passage du courant, des temps qui soient toujours du même ordre et d'une durée suffisamment petite pour que l'énergie puisse être considérée comme pratiquement constante d'un stimulus à l'autre (conséquence de la loi de NERNST). Or, dit-il, c'est le cas « quand on fait agir un facteur physique ou une substance pharmacodynamique sur une préparation sans rien changer du dispositif de l'expérience. L'énergie réellement employée à stimuler l'élément excitable est alors, vraisemblablement, toujours la même 'partie de l'énergie totale dépensée dans le circuit ». « L'énergie électrique, dit-il ailleurs (107), s'exprime par ri^2t ou vit , r étant la résistance du circuit, i l'intensité, v le voltage du courant, t le temps de passage de ce courant. Comme $i = \frac{v}{r}$, l'énergie sera proportionnelle à v^2t , la résistance étant constante et pouvant être prise égale à 1. »

On peut donc exprimer l'excitabilité, dans le cas de mesures pharmacologiques, par l'inverse du produit chro-

naxie $\times$ carré du voltage rhéobasique, à condition que la résistance du circuit reste constante. Cette notation a donné d'utiles renseignements à quelques auteurs dont M. NIVET (135), A. M. MONNIER (129), A. M. MONNIER et JASPER (131) entre autres. Elle ne permet pas de comparer diverses excitabilités entre elles, puisque, comme la rhéobase, elle varie avec le dispositif d'excitation utilisé.

Mais en 1924, H. CARDOT et J. RÉGNIER avaient remarqué que sous l'action de la paraphénoxybenzhydrylamine la résistance du tronc nerveux en expérience était manifestement touchée, cette action s'accompagnant de variations inattendues du voltage rhéobasique.

Avec J. RÉGNIER (154), il nous a donc paru plus précis et plus correct d'exprimer l'énergie électrique dépensée entre les électrodes, c'est-à-dire dans le segment du nerf interrogé, en tenant compte des variations de résistance du système au courant galvanique. Nous avons donc proposé, à la suite des conceptions théoriques de H. LASSALLE et L. LAPICQUE, d'exprimer l'excitabilité du tronc nerveux en expérience par la formule $\frac{1}{R I^2 t}$.

Considérant l'énergie électrique dépensée dans la préparation de résistance R , au moment où l'intensité étant double de la rhéobase I , le temps t définit la chronaxie τ nous avons admis comme expression :

$$\frac{1}{R \times (2I)^2 \times \tau}.$$

Nous allons voir maintenant comment nous avons pu pratiquement, par quelques modifications au montage classique et une technique appropriée, déterminer expérimentalement les divers termes de cette expression. Cela nous a permis de voir le véritable sens des variations de l'excitabilité du tronc nerveux moteur, conçue comme il vient d'être exposé, sous l'influence des anesthésiques locaux.

DEUXIÈME CHAPITRE

Montage. Appareils. Technique des mesures.

Avec H. CARDOT, dans des recherches qui sont restées inédites, J. RÉGNIER, comme nous venons de le signaler, avait vu que sous l'action de la paraphénoxybenzhydrylamine, la chronaxie motrice baissait ainsi que la rhéobase volt. Il avait alors mesuré l'intensité rhéobasique et, voyant qu'elle montait, il en avait déduit que la résistance du tronc nerveux devait baisser. Pour mesurer cette intensité il avait intercalé dans le circuit du nerf un galvanomètre à miroir dans lequel il faisait passer, après avoir déterminé la chronaxie, un courant constant sous voltage rhéobasique. L'instrument ayant été étalonné au préalable, on avait ainsi l'intensité, d'où l'on pouvait déduire la résistance de la préparation par calcul. Mais en opérant de la sorte, puisque le temps de stabilisation du spot était de quelques secondes, on risquait de modifier par des phénomènes de polarisation ou de fatigue, l'état du segment de nerf en expérience. En fait, les valeurs de résistances calculées à l'état normal étaient assez variables, aussi sur le conseil de J. RÉGNIER, pour les mesures précises que nous nous proposons, avons nous écarté d'emblée cette technique.

Nous avons d'abord pensé à utiliser la méthode de KOHLRAUSCH. Là encore, nous risquons de fatiguer la cellule nerveuse par passage de courant alternatif. si faible soit-il, et cela compliquait inutilement le montage.

Il nous a donc paru préférable d'évaluer la quantité d'électricité passant dans le nerf en ayant pour repère la

déviatiou d'un galvanomètre balistique, obtenue par passage du courant pendant un temps constant, le plus court possible. En substituant à la préparation une boîte de résistances étalonuées on pourrait connaître la résistance du système en cherchant celle qui, sous le même voltage et le même temps de passage du courant, amène le spot du balistique à la même position maximum.

Puisque nous nous proposons d'évaluer l'énergie par $R (2 I)^2 \tau$, l'idéal aurait été de déterminer la quantité d'électricité passant pendant une chronaxie et de chercher ensuite la résistance par substitution, sous voltage double de la rhéobase et avec un temps de passage égal à la chronaxie.

Mais, d'après L. LAPICQUE, l'énergie électrique nécessaire pour exciter un gastrocnémien de grenouille par son nerf moteur est de l'ordre du millièuue d'erg, la résistance longitudinale du sciatique étant de 50 à 100.000 ohms. On en déduit, puisque la chronaxie moyenne est de 0,3, que l'intensité rhéobasique est voisine du millièuue d'ampère. En moyenne, la quantité d'électricité qui passe pendant une chronaxie, c'est à dire $2 I \tau$ est donc d'environ 0,0006 microcoulomb. Dans ces conditions, il nous fallait un galvanomètre balistique permettant de mesurer une telle quantité d'électricité avec une bonne approximation, c'est-à-dire qu'on ne peut pas demander à un tel appareil plus de un dix millièuue de microcoulomb par millimètre.

Or, les galvanomètres les plus sensibles qui se trouvent actuellement dans le commerce ont à notre connaissance une sensibilité en balistique de quatre dix millièuues de microcoulomb par millimètre. Il nous fallait donc renoncer à mettre au point une technique basée sur l'application rigoureuse du principe ci-dessus.

De plus, nous avions à notre disposition au laboratoire, un galvanomètre du type DESPREZ-d'ARSONVAL qui, fonctionnant en balistique, le rayon de courbure du miroir étant de 1 m. nous donne pratiquement une élongation de 1 mm. par 0,015 microcoulomb.

La sensibilité de notre appareil de mesure obligeait donc à lancer dans le circuit une quantité d'électricité supérieure

à celle qui est juste nécessaire pour déclancher l'excitation comme nous en avons d'abord eu l'idée.

Les mesures de rhéobase et de chronaxie étant presque simultanées on peut admettre que la résistance de la préparation ne varie pas de l'une à l'autre. D'autre part, lorsqu'on cherche la rhéobase, en manœuvrant rapidement un interrupteur à main, le temps de passage de courant est de l'ordre de $1/10^e$ de seconde et l'on sait qu'en opérant ainsi on ne lèse nullement le tissu.

Nous avons donc pensé, après avoir déterminé le voltage rhéobasique, faire passer le courant pendant $1/10^e$ de seconde exactement, et noter la déviation maximum de la flèche de notre balistique, sous le même voltage. On aurait ainsi, en moyenne, avec un nerf en bonnes conditions physiologiques, une élongation d'environ 6 mm. avec notre galvanomètre, ce qui se lit avec précision. Mesurant aussitôt la chronaxie et après vérification de la rhéobase-volt, chercher sous cette différence de potentiel, quelle résistance donne la même déviation pour une décharge de courant de $1/10^e$ de seconde.

On peut alors connaître l'intensité soit en étalonnant le galvanomètre, mais on n'apprécie de cette façon qu'au vingtième de microampère près ($1/4$ de mm.), soit, puisque l'on détermine la résistance expérimentalement, calculer l'intensité connaissant le voltage rhéobasique. Après vérification de la concordance des résultats par un procédé ou l'autre, nous avons le plus souvent utilisé le second qui nous paraît plus précis puisqu'il nous met à l'abri de variations éventuelles du galvanomètre (température, état hygroscopique, déplacement accidentel de la règle, etc...)

Deux réserves théoriques doivent être faites à cette technique avant d'en poursuivre la réalisation pratique :

La première est que la résistance mesurée avec une onde de $1/10^e$ de seconde n'est sans doute pas rigoureusement égale à celle qu'on obtiendrait avec un temps de passage de $3/10.000^e$ de seconde. On sait, d'après le phénomène de FLEISCHL, que le nerf se laisse mieux traverser par des ondes brèves et intenses que par des ondes moins intenses et

plus durables. Mais cette erreur n'est certainement pas considérable car, dans des recherches qui avaient un tout autre but, L. LAPICQUE (102) a trouvé que si, au lieu d'un voltage 1 agissant pendant une durée 1, on faisait agir un voltage 4 pendant une durée $1/4$, la quantité débitée était accrue de 12 %.

La seconde réserve qu'il nous faut noter maintenant, est que la résistance ainsi mesurée n'est pas uniquement la résistance ohmique du nerf. Cette dernière est d'ailleurs extrêmement complexe. On sait que la résistance d'un tissu vivant est différente selon la fréquence du courant électrique utilisé. Les recherches de HÖBER et surtout de PHILIPPSON (139) ont montré qu'à haute fréquence on mesure la résistance ohmique spécifique (relativement faible) du cytoplasme cellulaire, indiquant sa richesse en électrolytes minéraux ou en protéine ionisée. La résistance en basse fréquence, qui est très grande, comprend la résistance de polarisation des membranes et la résistance propre de ces éléments. C'est elle qui mesure la perméabilité de la membrane et caractérise son état physiologique *.

Dans notre cas c'est évidemment elle que nous devons considérer, mais il faut y ajouter, en outre, les résistances instrumentales de contact nerf-électrodes. Nous verrons que nous avons pris toutes les précautions dans notre dispositif expérimental, pour éviter de trop grands déplacements du nerf sur les électrodes, afin que ces résistances puissent être considérées comme constantes.

Au surplus, ces réserves qui seraient importantes si nous cherchions des valeurs absolues de la résistance du nerf ou de l'énergie liminaire, sont, en ce qui nous concerne, parfaitement négligeables. En effet, seules les variations de résistance de la préparation, permettant de calculer les modifications de l'énergie dépensée dans la chambre d'excitation nous intéressent et, puisque l'on opère toujours dans les mêmes conditions, peu importe les erreurs si elles sont systématiques.

* Voir les recherches de BOTAZZI, BLINKS, WATERMANN, DUBUISSON, KOPACZEWSKI, OSTERHOUT, etc. .

Nous savons que pour régler le temps de passage du courant on peut utiliser soit les condensateurs, soit les rhéotomes. La plupart des auteurs utilisent les condensateurs moins fragiles et de maniement plus simple. Toutefois nous avons préféré nous servir d'un rhéotome pour avoir des ondes rectangulaires, ce qui simplifie beaucoup l'expression de l'énergie. Nous avons donc choisi le *chronaximètre de précision* de L. LAPICQUE dont nous donnerons plus loin les caractéristiques détaillées et qui permet de mesurer les temps de passage de courant avec une bonne précision depuis le $1/10^e$ de seconde jusqu'au cent-millième de seconde.

Nous connaissons le schéma du montage avec les condensateurs (Fig. 5). Avec le chronaximètre il est identique, mais on introduit en plus en série dans le circuit de décharge, une résistance de 2.000 ohms montée sur l'appar-

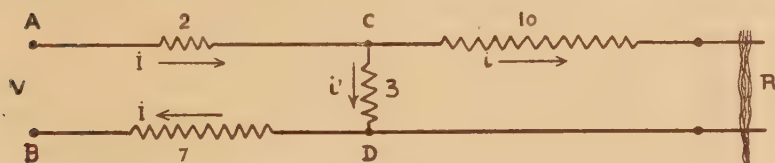


FIG. 11.

reil pour ne pas « court-circuiter » la source. On a donc à la sortie du réducteur de potentiel un circuit d'excitation que l'on peut représenter comme ci-dessus (Fig. 11). Voyons comment on calcule l'intensité qui passe dans le nerf, en fonction de sa résistance et du voltage appliqué aux bornes de sortie du potentiomètre.

Soit V la différence de potentiel entre A et B donnée par le voltmètre du réducteur, I , i' et i les intensités du courant circulant dans les branches AC et DB, CD et CRD. Les résistances étant exprimées en milliers d'ohms on a 2 : résistance de sécurité du chronaximètre, 7, 3, 10 : résistances du shunt, R : celle de la préparation. La résistance des conducteurs reliant les divers appareils est négligée

ainsi que celle du galvanomètre, qui n'est pas figuré ici, et qui est d'une centaine d'ohms.

Nous avons $I = i + i'$

La deuxième loi de KIRCHOFF $\Sigma (e - r i) = 0$ donne pour le circuit ACDB, $9 I + 3 i' = V$, et pour la maille CRDC, $i (10 + R) - 3 i' = 0$. L'élimination de I et de i' entre les trois relations donne : $i (49 + 4R) - V = 0$,

$$\text{d'où } i = \frac{V}{49 + 4R}$$

ce qui donne pour $R = \frac{1}{4} \left(\frac{V}{i} - 49 \right)$.

V étant exprimé en volts, l'intensité i est en milliampères puisque les résistances sont en milliers d'ohms.

Munis de toutes ces données, nous pouvons maintenant décrire les appareils qui nous ont permis de mesurer expérimentalement l'intensité rhéobasique, la chronaxie et la résistance, dont nous avons besoin afin d'exprimer l'énergie électrique dépensée dans la cuve d'excitation pour déclancher la réponse liminaire.

Nous présentons figure 12, le schéma de notre montage. En plus du dispositif classique imaginé par L. LAPICQUE, il comprend le galvanomètre balistique, la boîte de résistances étalonnées et un double inverseur unipolaire qui permet, d'une part de substituer à la préparation la boîte de résistances, d'autre part d'escamoter le galvanomètre du circuit lorsqu'on mesure la chronaxie. Il faut, en effet, éviter pour cette détermination toute cause de retard à l'établissement du courant, ce qui oblige à proscrire du circuit, tout enroulement susceptible de créer des phénomènes de self-induction. Le galvanomètre étant à cadre mobile, l'enroulement du cadre peut déformer l'onde excitante, c'est pourquoi nous le retirons du circuit, pour les temps de passage très courts.

La source est constituée par trois ou quatre accumulateurs au plomb de 4 volts chacun.

Le réducteur de potentiel nous permet le fractionnement par $1/200^e$ du voltage total. La différence de potentiel à la sortie est mesurée par un voltmètre à deux sensibilités.

L'une de 0 à 2 volts permet d'apprécier le $1/100^{\text{e}}$ de volt, l'autre de 0 à 20 volts, le $1/10^{\text{e}}$ de volt, précision tout à fait suffisante.

Pour doubler l'intensité afin de pouvoir, la rhéobase

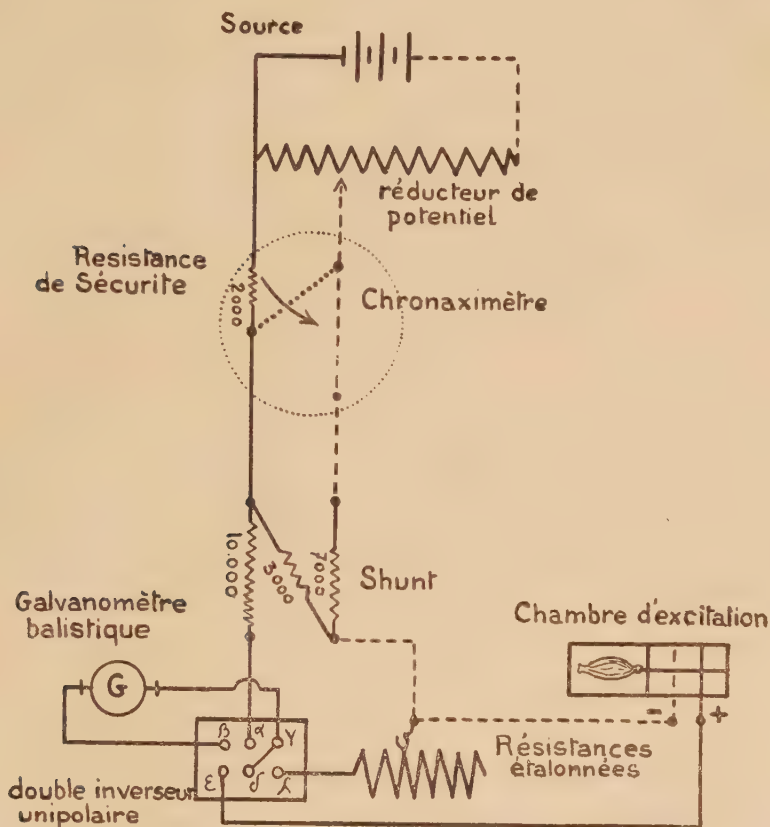


FIG. 12. — Schéma du montage.

étant connue, mesurer la chronaxie, on peut : soit doubler le chiffre indiqué par les deux rhéostats de l'appareil, dont l'un est gradué en vingtièmes et l'autre en deux-centièmes de la source, soit pour éviter les erreurs, comme l'a proposé L. LAPICQUE, utiliser une *boîte de doublage*. Elle est constituée par un simple bâton de carborundum aux bouts

métallisés dont la résistance est égale à celle du réducteur de potentiel. Une seule fiche permet de faire passer le courant tantôt par les deux résistances, tantôt par le potentiomètre seulement. Dans le second cas le voltage à la sortie est doublé et par suite l'intensité. En effet (fig. 13) soit ρ_1 la résistance de la boîte de doublage, ρ_2 la résistance totale du réducteur de potentiel. F le contact qui permet d'escamo-

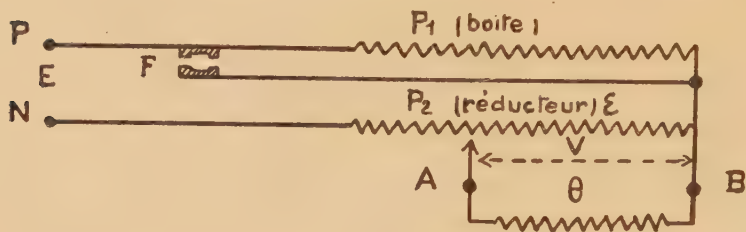


FIG. 13. — Doublage.

ter ρ_1 , P, N, les bornes de la source, A, B, les bornes d'utilisation à la sortie de l'appareil, θ la résistance du circuit physiologique. Posons, différence de potentiel à la source = E, entre A et B = V. Soit ε la résistance prise sur ρ_2 . F étant enlevé l'intensité du courant qui passe dans ρ_1 et ρ_2 est la même, évidemment dans ε . On peut écrire en vertu de la loi d'Ohm :

$$\frac{E}{\rho_1 + \rho_2} = \frac{V}{\varepsilon} \quad \text{donc} \quad V = \varepsilon \frac{E}{\rho_1 + \rho_2}$$

La même loi nous donne l'intensité I dans le circuit physiologique de résistance θ :

$$I = \frac{V}{\theta} = \varepsilon \frac{E}{\theta (\rho_1 + \rho_2)}$$

retirons ρ_1 du circuit en enfonçant la fiche F, $I = \varepsilon \frac{E}{\theta \rho_2}$. Comme $\rho_1 = \rho_2$, ε et E étant constants au cours de la mesure, l'intensité I est donc bien doublée puisque grâce au shunt la résistance totale du circuit physiologique θ , ne varie pratiquement pas.

Cette dernière particularité se démontre aisément. Reprenons notre schéma simplifié de la figure 11. Appelons x la résistance de tout le circuit CRD. D'après la loi des courants dérivés nous pouvons écrire :

$$\frac{1}{x} = \frac{1}{3} + \frac{1}{10 + R}$$

d'où l'on tire :

$$x = \frac{3(10 + R)}{13 + R}$$

La résistance totale du circuit de A à B est donc :

$$X = 9 + \frac{3(10 + R)}{13 + R} = \frac{147 + 12R}{13 + R}$$

On voit qu'en donnant à R n'importe quelle valeur X est toujours voisin de 11 à 12.000 ohms (Nous avons pris le millier d'ohms pour unité). Avec le montage des condensateurs, où il n'y a pas de résistance de sécurité de 2.000 ohms dans le circuit, un raisonnement analogue conduit à trouver :

$$X = \frac{121 + 10R}{13 + R}$$

qui est toujours voisin de 9 à 10.000 ohms quelle que soit la valeur de R .

Pour régler la boîte de doublage on rapproche plus ou moins les contacts disposés à chaque extrémité de la résistance en carborundum. Ce réglage est assez délicat car il faut avoir soin de ne pas toucher le charbon avec les doigts ; dans ce cas le laver à l'alcool à 90°, mais tenir par les deux bouts métallisés. S'assurer que les bagues sont bien fixées et les écrous serrés à fond, sans quoi il y a des variations dans les résistances de contact.

Le chronaximètre de précision de L. LAPICQUE permet à l'aide d'un vernier de lire le 1/100.000^e de seconde. Il fonc-

tionne différemment des modèles précédents car, au lieu d'assurer le passage du courant par la fermeture puis l'ouverture du circuit d'excitation, le courant passe après l'ouverture d'un premier circuit par lequel la source se ferme dans une résistance de sécurité, jusqu'à l'ouverture d'un second circuit qui est le circuit physiologique. Cette modification rend le rhéotome plus précis et, comme elle est

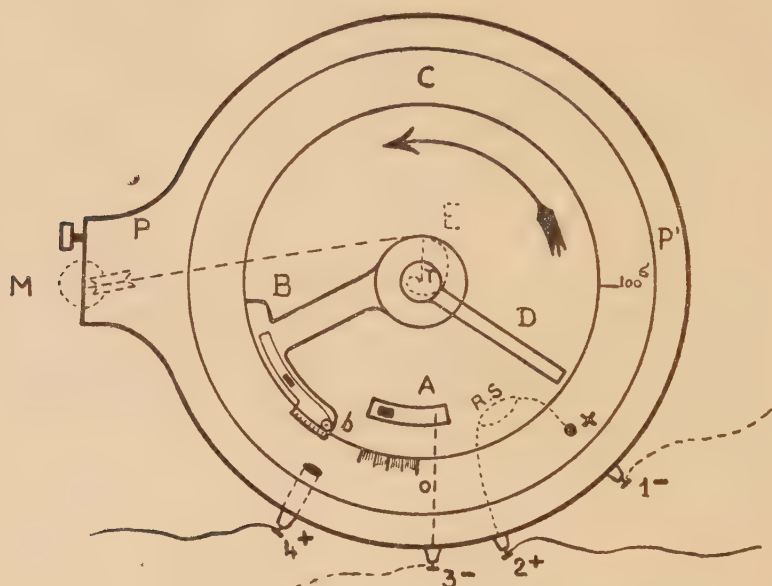


FIG. 14. — Schéma du chronaximètre de précision de L. LAPICQUE.

relativement récente, nous allons étudier cet appareil en détail en nous inspirant de la description du *chronaximètre clinique*.

Un plateau circulaire PP', en fonte, d'environ 25 cm. de diamètre, porte par l'intermédiaire de pieds isolants un cercle gradué en millièmes et dix millièmes de seconde. En face du zéro est fixé à demeure un contact électrique A. Un autre contact B, porté par un bras radial, peut se déplacer à volonté tout le long de l'anneau et s'y fixer par serrage de la vis b, il porte le vernier permettant la lec-

ture du cent millième de seconde. Dans la tête T d'un axe vertical qui perce le plateau en son centre, est fixé une forte aiguille d'acier D. Au-dessous du plateau cet axe porte une poulie E, calée sur lui et découpée en forme de développante de cercle, dans la gorge de laquelle s'enroule un fil solide et inextensible qui, après passage sur une poulie de renvoi supporte un poids M. Si ce poids descendait avec une vitesse constante, il ferait tourner l'axe et l'aiguille, en raison de la forme de la poulie E, avec une vitesse accélérée ; abandonné à la pesanteur, il descend lui-même avec une vitesse accélérée, l'addition de ces deux accélérations donne à la pointe de l'aiguille, au bout d'un



FIG. 15. — Rôle des rupteurs du chronaximètre.

tour, une vitesse linéaire de près de 10 mètres à la seconde, c'est-à-dire qu'en 1 σ elle parcourt un arc de près d'un centimètre de longueur.

Les contacts A et B sont ainsi constitués que l'aiguille D en passant sur eux, abat une came excentrique, celle-ci fléchit et maintient en flexion un ressort plat. Par ce mouvement, dans le contact mobile B (Fig. 15), le ressort, qui met le cercle gradué à la masse, s'abaisse. Le cercle n'est plus à la masse. Dans le contact A, le ressort, également à la masse, quitte la dent *a* et l'isole. Le circuit est interrompu. Dans les deux temps il y a ouverture du circuit. Le courant passe ainsi dans la préparation pendant le temps que met l'aiguille à franchir l'intervalle qui sépare les deux contacts.

Fonctionnement. — Supposons l'appareil armé, les deux cames sont relevées. Le courant entre par la borne 2 (+), va à la résistance de sécurité RS, puis grâce à une borne X

au cercle gradué. De là, il passe au rupteur B, par la vis *b*, dont le contact le met à la masse. Il sort par la borne 1 (—) On a ce que nous appellerons le petit circuit dans lequel la préparation n'est pas en jeu, ce que le schéma de la figure 16 rend directement intelligible.

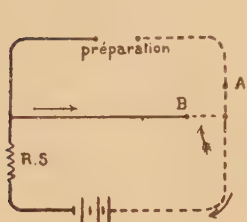


FIG. 16. — Repos.

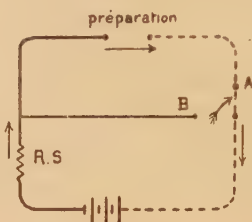


FIG. 17. — 1^{er} temps.

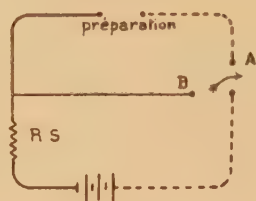


FIG. 18. — 2^e temps.

1^{er} TEMPS : L'aiguille D étant libérée vient frapper la came de B, le ressort s'abaisse et coupe le petit circuit. Le courant ne peut plus sortir que par la borne 4 (+), il va à la préparation et revient à la masse par la borne 3 (—) reliée par un fil au rupteur A dont la came est encore levée. Il retourne à la source par la borne 1 (—). C'est le grand circuit dans lequel la préparation est en cause. C'est le temps d'excitation (Fig. 17).

2^e TEMPS : L'aiguille D poursuivant sa course abaisse la came du rupteur A, le ressort quitte le contact *a*, le circuit est coupé. Le courant ne passe plus (Fig. 18).

Pour armer l'appareil il faut :

- 1° les deux comes étant abaissées, faire tourner l'aiguille en sens inverse du fonctionnement, à un point donné la poulie E s'enclanche sur un crochet *g* et l'aiguille reste fixe à son point de départ ;
- 2° relever les deux comes en ayant soin de relever B (qui rétablit le petit circuit) avant A (qui met le nerf en circuit).

Pour déterminer le zéro du chronaximètre (qu'il est bon de vérifier de temps en temps) le moyen le plus simple est

de brancher un excitateur aux bornes « sujet » (3 et 4) et une pile de 60 volts aux deux autres bornes. On fait un premier réglage grossier en amenant la came mobile à une place telle que le bras pivotant l'attaque à peu près en même temps que la came fixe. Armer le chronaximètre, mettre les deux pointes de l'excitateur sur la langue et manœuvrer le bouton de déclenchement, isolé par un anneau de caoutchouc. Si l'on sent du courant, reculer la came mobile et recommencer l'opération jusqu'à ce qu'on ne sente plus rien. L'appareil est réglé au zéro lorsque pour une avance extrêmement minime de la came mobile on a, à nouveau, la sensation du courant sur la langue. Pour plus de sécurité personnelle, on peut faire manœuvrer le bouton qui déclanche le crochet *g* par un aide.

On peut aussi utiliser le galvanomètre à condition d'opérer avec prudence.

Le *shunt* que nous utilisons est celui que L. LAPICQUE a proposé. Nous avons 7.000 ohms en série dans le circuit principal, 10.000 ohms dans celui de la préparation qui est shuntée par 3.000 ohms. Une seule boîte réunit les trois résistances qu'un jeu de fiches permet d'utiliser à volonté.

Le *double inverseur unipolaire* est à couteaux de cuivre, sur plaque d'ébonite.

Le *galvanomètre* est à cadre mobile. Sa sensibilité en ampère par millimètre sur échelle placée au centre de courbure du miroir (1 m.) est égale à 31×10^{-10} . Sa durée d'oscillation simple de 6,4 secondes. Pratiquement, installé dans notre montage comme nous l'avons indiqué, il nous donne en balistique une élongation de 6 mm. pour un courant de 1 microampère, pendant $1/10^6$ de seconde.

Nous avons fait construire une *boîte de résistances*, à fiches, allant de 0 à 200.000 ohms de 1.000 en 1.000 ohms. Cette approximation est suffisante pour l'importance des variations que nous avons en vue, elle est aussi celle qui nous permet de différencier la déviation du spot pour les faibles intensités ; en outre les changements dans la résistance des contacts, dus aux déplacements difficilement évitables du

nerf sur les électrodes, justifient, semble-t-il, ce degré de précision.

Ces résistances sont constituées par des enroulements à double fil pour éviter tout retard à l'établissement du courant par self-induction, ce qui n'a dans ce cas, pas grande importance puisqu'il s'agit d'évaluer une quantité d'électricité.

Nous avons construit avec un mélange de cire (1 partie) et de paraffine (4 parties) une *chambre à excitation* copiée sur le modèle décrit par H. LAUGIER (118). Il y a deux compartiments, l'un pour le muscle, l'autre pour le nerf, ce dernier compartiment avec les électrodes et un trou d'écoulement relié à un tube de caoutchouc. L'électrode négative est du côté du muscle pour opérer en courant descendant afin d'éviter que l'influx nerveux n'ait à traverser une région de polarisation anodique. Le remplissage de la cuve du nerf en liquide physiologique se fait avec une pissette. Le tout est recouvert d'une plaque de verre à bords rodés. La distance des électrodes est environ 20 mm. Elles sont constituées par des fils d'argent de 0 mm. 5 de diamètre que l'on a rendus impolarisables par chloruration électrolytique.

Pour procéder à cette chloruration on réunit les deux électrodes au pôle positif d'un accu de 10 volts. Le pôle négatif est relié à une électrode diffuse que l'on place dans la partie basse de la cellule. On remplit avec une solution saturée de ClNa . On fait passer le courant pendant 10 minutes. On lave ensuite à grande eau. Comme ClAg se réduit à la lumière il faut impolariser fréquemment.

Malgré ces précautions les électrodes ne sont pas absolument identiques et ne sont pas rigoureusement impolarisables. Aussi, en présence de liquide physiologique (la chambre à excitation et le galvanomètre étant en circuit) on note une légère déviation du spot passant par un maximum. C'est ce phénomène qui nous a fait choisir la matière première de notre chambre excitatrice. Ses parois ne restant pas mouillées, après départ du liquide, l'intensité du courant de polarisation extrêmement faible qui passe dans la

préparation est alors de l'ordre de 5 millièmes de micro ampère. On peut la ramener à une valeur encore moindre en court-circuitant les électrodes.

En tous cas, nous avons pris pour zéro de la règle le point de stabilisation de la flèche lumineuse, l'écart avec la position de repos étant peu considérable.

Nous avons aussi essayé de contrebalancer cette déviation en envoyant un courant de même ordre, en opposition, ce qui s'obtient avec une pile Leclanché et un rhéostat comprenant quelques mégohms en série. Mais les déviations obtenues avec le nerf en circuit n'ayant pas dépassé quelques centimètres, nous ne nous sommes pas attardés à cette complication supplémentaire, que nous aurions toutefois utilisée si nous avions eu un galvanomètre plus sensible.

Le réducteur de potentiel et le chronaximètre sont sur une table, le reste sur une pailleasse. Ainsi les trépidations du chronaximètre ne gênent ni le galvanomètre monté sur tampons de caoutchouc, ni la préparation. Toutes les connexions sont en fils de cuivre isolés et rectilignes, selon les recommandations de L. LAPICQUE.

TECHNIQUE DES MESURES.

On se reportera à notre schéma général (Fig. 12). On commence par s'assurer que les contacts des accus sont correctement mis et que les connexions du circuit sont parfaites.

A) Détermination de la rhéobase.

1° A l'inverseur mettre α sur β et δ sur ϵ . La préparation et le galvanomètre sont dans le circuit.

2° Abattre les deux comes du chronaximètre, l'armer, relever les comes en commençant par la came mobile dont on aura mis le zéro en face de la division 100 (1/10^e de seconde).

3° Mettre le jack qui branche la source.

4° En commençant sous faible voltage, chercher le voltage rhéobasique en manœuvrant rapidement la came mobile à la main et en ayant soin de ne pas toucher en même temps le cercle gradué.

5° Le voltage rhéobasique trouvé et le zéro de la règle étant au point de stabilisation du spot, libérer le poids du chronaximètre par la manœuvre du bouton *g*.

6° Noter la déviation maximum du spot et le voltage *V*.

B. Détermination de la chronaxie.

1° A l'inverseur mettre α sur γ et δ sur ϵ . Seul le nerf est en jeu, le galvanomètre est retiré du circuit ;

2° Relever les comes du chronaximètre dans l'ordre indiqué, l'armer, mettre le zéro de la came mobile près de la division zéro ;

3° Doubler le voltage ;

4° Déclancher le chronaximètre, l'armer en augmentant doucement, grâce à un levier disposé à cet effet, la distance des deux comes ;

5° Le seuil obtenu noter la chronaxie en σ .

C. Vérification de la rhéobase.

1° Prendre un voltage légèrement inférieur au voltage rhéobasique trouvé, car il faut toujours opérer en montant ;

2° Amener le zéro de la came mobile en face de la division 100. Armer. Relever les comes ;

3° En agissant sur la came mobile vérifier que le voltage rhéobasique est sensiblement le même.

D. Détermination de la résistance de la préparation.

1° A l'inverseur mettre α sur β et δ sur λ . Le galvanomètre et la boîte de résistances sont en circuit ;

2° Vérifier que le zéro de la came mobile est bien à la division 100 ;

3° Avec le voltage rhéobasique chercher quelle résistance donne la même déviation maximum du spot que celle notée au cours de la mesure de la rhéobase, pour un passage de courant de $1/10^e$ de seconde également. Noter cette résistance R ;

4° Retirer le jack pour débrancher la source, armer, relever les cames.

E. Calcul de l'intensité rhéobasique et de l'excitabilité.

Connaissant R en milliers d'ohms, V en volts, la formule $I = \frac{V}{49 + 4R}$ donne I en milliampères. On l'exprime en microampères par commodité.

On calcule ensuite l'excitabilité $\frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau}$ en prenant R en milliers d'ohms, I en microampères, τ en τ . On multiplie le résultat par 10^3 pour avoir des chiffres plus facilement lisibles. Ces opérations se font très rapidement avec la règle à calcul.

Il est possible d'appliquer cette technique avec les condensateurs. Nous avons vu que dans ce cas la résistance totale X du circuit de décharge est sensiblement 10.000 ohms, quelle que soit la valeur de R. La constante de temps de décharge d'un condensateur, $X \times C$ est donc pratiquement proportionnelle à cette capacité C. Il suffira d'une capacité convenable, par exemple 10 microfarads, pour avoir une élongation du galvanomètre suffisante en cherchant le voltage rhéobasique. Après avoir trouvé la capacité chronaxique, on cherchera avec le voltage rhéobasique V, quelle est la résistance R qui donne la même déviation du spot que la préparation avec la décharge de 10 microfarads.

Connaissant R, et sachant que l'énergie totale fournie par le condensateur est égale à $\frac{1}{2} C(2V)^2$ soit $2CV^2$, on calcule facilement la fraction de cette énergie dépensée dans la préparation.

Enfin disons que la présence du galvanomètre dans le circuit nous a été précieuse non seulement pour nos mesures, mais encore pour nous rendre compte de l'état du circuit et des branchements. La corde du chronaximètre cassant quelquefois, en réparant hâtivement on peut inverser des bornes, faire une mauvaise connexion. Dès que le courant passe le galvanomètre dévie en sens inverse, ou donne une élongation plus faible ou nulle. Ce rôle d'avertisseur nous fut très utile au début de nos recherches.

TROISIÈME CHAPITRE

Dissection. Mise au point de la technique. Maintien de l'excitabilité et de ses paramètres en présence de divers liquides physiologiques.

On sait l'importance du choix des animaux, le rôle de la race, du sexe, de l'époque, de la température dans les mesures de chronaxie motrice destinées à des comparaisons quantitatives. Nous allons exposer en détail notre mode opératoire, indispensable pour obtenir des résultats réguliers.

Les grenouilles — *Rana esculenta*, uniquement — sont conservées dans un bac en ciment à renouvellement d'eau. Seuls les animaux en bon état sont utilisés. L'animal est placé dans un cristallisateur contenant un peu d'eau, quelques heures avant l'expérience, afin de le laisser prendre la température du laboratoire. On note cette température avec le poids, le sexe * et lorsqu'il s'agit d'une femelle si elle porte ou non des ovules. On note également l'heure de la dissection que l'on pratique comme suit :

Dans la main gauche on immobilise la grenouille, la nuque fléchie. Avec une aiguille montée, tenue dans la main droite, on cherche en arrière du crâne sur la ligne médiane une dépression équidistante des deux tympans, on enfonce l'aiguille dirigée vers l'intérieur de la boîte crânienne et on détruit la masse cérébrale par oscillations à droite et à gauche de l'extrémité de l'aiguille. On retire

* ♂ = mâle, ♀ = femelle, ♀ + = femelle gravide.

lentement l'aiguille de la cavité cérébrale sans extraire complètement sa pointe de la place et on enfonce en arrière dans le canal rachidien. La pénétration doit se faire sans effort jusqu'à butée de la pointe à l'extrémité du canal. On fait pivoter, à plusieurs reprises, l'animal autour de l'aiguille, que l'on retire. On vérifie en pinçant une des pattes que toute réaction réflexe est abolie. On pratique alors une incision circulaire de la peau vers le milieu du corps de l'animal et on dépouille le train postérieur. On sectionne la colonne vertébrale au niveau des dernières vertèbres, et on libère les côtés du sacrum. Le nerf sciatique se trouve dans la loge postérieure de la cuisse. Pour le dégager on saisit la cuisse entre les deux pouces et les index, ces derniers appuyant sur la loge antérieure. On voit le sciatique qu'on sépare des muscles et des vaisseaux qui l'accompagnent avec une pointe en os, on sectionne avec des ciseaux fins les rameaux qu'il envoie dans la cuisse, qu'il parcourt dans la profondeur, sensiblement sur la ligne médiane. On le dissèque sans tiraillements pour ne pas le léser, en remontant vers la région lombaire jusqu'au niveau des racines. On prélève un fragment de canal rachidien à l'endroit d'insertion. On achève de libérer le nerf jusqu'au genou. On sectionne le tendon d'Achille en respectant les insertions supérieures du gastrocnémien, et on écarte celui-ci du reste de la jambe. On coupe le fémur au-dessus de l'articulation du genou et les os de la jambe en dessous. L'opération est conduite avec la plus grande minutie tout en imbibant les tissus de liquide physiologique pour éviter leur dessiccation. On isole ainsi les préparations classiques sciatique-gastrocnémien droite et gauche. On les étend dans une boîte de PETRI tapissée de coton imbibé de liquide de RINGER. On les recouvre de coton imprégné du même liquide dont la formule, utilisée par J. RÉGNIER (144) est la suivante :

ClNa	6 gr. 50
ClK	0 gr. 14
Cl ² Ca	0 gr. 12
CO ² NaH	0 gr. 20

PO ⁴ NaH ³	0 gr. 01
Eau distillée q. s. p.	1.000 cm ³

on l'ajuste à pH = 6,8 (CLARKS et LUBS) avec ClH.

Pour laisser la préparation reprendre un équilibre perdu à la suite du choc opératoire, on la tient au repos pendant quelque temps. Au bout de trois quarts d'heure environ on l'installe dans la chambre à excitation, le gastrocnémien reposant dans sa cellule sur un matelas de coton imprégné de RINGER, le sciatique sur les électrodes. L'étlanchéité au niveau de la séparation nerf-muscle est assurée avec une pâte obtenue par pistage de kaolin lavé et de liquide physiologique. On remplit la cuve à électrodes de solution de RINGER en immergeant complètement le nerf. Le gastrocnémien est recouvert d'une floche de coton arrosée de liquide physiologique et on dispose la plaque de verre sur la chambre à excitation.

Cinq minutes après on commence les mesures. On retire le coton posé sur le muscle pour voir les plus petites contractions de ce dernier et on vide la cuve en ouvrant le tube de vidange. On procède aux déterminations aussi rapidement que possible, dans l'ordre indiqué précédemment, et on remplit la cuve avec précaution. On suit de 10 en 10 minutes l'excitabilité de la préparation jusqu'à stabilisation, c'est-à-dire lorsque deux ou trois chronaxies consécutives sont très voisines l'une de l'autre et que les valeurs de l'expression $\frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau}$ ne sont pas très différentes.

Si l'on veut étudier l'action d'un anesthésique local on substitue alors au liquide physiologique pur, une solution convenable du produit dans le RINGER, ajustée au même pH = 6,8. On sait, d'après les recherches de J. RÉGNIER (143) entre autres, que le pouvoir anesthésique varie comme le pH. Cette remarque est donc très importante. On continue à suivre l'état de la préparation de 10 en 10 minutes.

Avant de commencer l'étude d'une action pharmacodynamique nous avons voulu nous assurer de la constance, en milieu physiologique pur, des diverses données expérimentales que notre montage nous apportait. Nous avons

poursuivi les essais avec le liquide de RINGER dont nous avons donné la formule, pendant au moins deux heures, temps largement suffisant pour une expérience conduite selon la méthode de J. RÉGNIER par le maximum de baisse de chronaxie.

Tout de suite nous avons constaté des variations imprévues de la résistance alors que la chronaxie et le voltage rhéobasique présentaient une bonne stabilisation. Nous avons alors remarqué que la résistance était d'autant plus grande qu'on avait mis plus de temps à faire la mesure après le départ de la solution de RINGER. On pouvait expliquer ce fait par une augmentation des résistances de contact nerf-électrodes, due à l'évaporation, même en enceinte fermée, des traces de liquide physiologique qui restent interposées après vidange. C'est ainsi qu'un nerf qui, une minute après le départ du liquide donnait, sous 2 volts au potentiomètre, une résistance de 60.000 ohms, donnait 10 minutes après, sous le même voltage, 74.000 ohms. Nous avons vérifié ce fait, par un grand nombre d'essais systématiques, au cours desquels nous avons suivi, dans les cinq minutes après le départ du RINGER, la valeur de la résistance mesurée de 15 en 15 puis de 30 en 30 secondes, sous voltage fixe. L'expérience ci-dessous montre ce que l'on observe.

Exp. du 25 avril 1935. *Rana esculenta*. ♂, 25 gr.
Sciatique gauche.

Temps de Vidange	Résistance en milliers d'ohms
15''	35
30''	39
45''	39,5
1'	40
1'15''	41
1'30''	41,5
1'45''	42
2'	43
2'30''	44
3'	44

3'30''	45
4'	45
4'30''	46
5'	46

Si l'on immerge le nerf de nouveau pour recommencer les mesures quelques minutes après, on trouve les mêmes valeurs de résistance à un millier d'ohms près. En remplaçant le nerf par un corps inerte (une baguette de bois imprégnée de RINGER par exemple), on obtient un phénomène d'allure rigoureusement semblable, ce qui semble

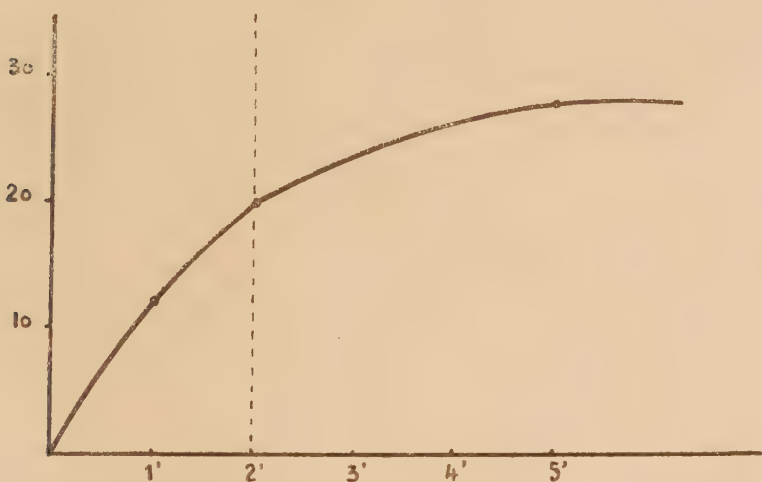


FIG. 19. — Augmentation % de la résistance de la préparation après la vidange.

bien confirmer qu'il s'agit là d'une action concomitante à l'évaporation du liquide au contact des électrodes.

A l'aide de 20 essais poursuivis avec une dizaine de nerfs différents, nous avons fait la moyenne des valeurs de la résistance pendant les cinq minutes qui suivent la vidange. On obtient une courbe assez régulière en portant en abscisses les temps, en ordonnées le pourcentage d'augmentation de la résistance à partir de la valeur de départ, courbe de forme parabolique (Fig. 19) et qui montre que

la résistance croît beaucoup dans la première, un peu moins dans la deuxième minute, pour augmenter lentement ensuite.

La conclusion pratique de cette constatation est qu'il nous faut effectuer nos mesures après la montée brutale de résistance, c'est-à-dire pratiquement après la deuxième minute.

Pour opérer rigoureusement dans les mêmes conditions nous avons adopté la technique suivante :

Nous cherchons le voltage rhéobasique après la première minute et deux minutes après la vidange, exactement (comptées au chronomètre) nous mesurons la déviation du spot sous le voltage trouvé. Ceci fait, le plus rapidement possible, nous déterminons la chronaxie et nous vérifions la rhéobase. Cette vérification est d'ailleurs moins importante car en opérant de cette façon nous l'avons toujours trouvée identique à elle-même.

La stabilisation satisfaisante de la résistance que nous avons ainsi obtenue nous assure qu'au moment de la détermination de la chronaxie, l'intensité rhéobasique est bien doublée puisque la conductivité de la préparation a très peu varié d'une mesure à l'autre.

Nous présentons un essai bien démonstratif de la stabilisation que l'on peut obtenir en suivant scrupuleusement la technique.

Les lettres qui surmontent chaque colonne ont une fois pour toutes la signification suivante :

H : moment de la vidange.

V : voltage rhéobasique en volts.

I : intensité rhéobasique en microampères.

τ : chronaxie en millièmes de seconde.

R : résistance en milliers d'ohms.

$E : \frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau} \times 10^2.$

Exp. du 5 août 1935. *Rana esculenta*. ♀. Poids : 24 gr. Température du labo : 22°. Sciatique gauche isolé à 15 h. 45.

H	V	I	τ	R	E
18 h. 45	0,50	2,22	0,42	44	2,8
19 h.	0,50	2,22	0,42	44	2,8
19 h. 15	0,50	2,22	0,41	44	2,8
19 h. 30	0,50	2,22	0,39	44	2,9
19 h. 45	0,50	2,39	0,38	40	2,9
21 h.	0,45	2,15	0,44	40	3,1
21 h. 30	0,47	2,24	0,42	40	3,0
22 h.	0,45	2,15	0,43	40	3,2
22 h. 30	0,45	2,23	0,43	38	3,1
23 h.	0,47	2,33	0,43	38	2,8

Ce fait est général après une dissection bien conduite. Il y a évidemment des variations qui sont certainement dues au déplacement du tronc nerveux sur les électrodes, malgré tout le soin apporté au remplissage et à la vidange de la cuve. Les variations du voltage rhéobasique et de la chronaxie ne sont jamais plus importantes que celles de l'expérience citée, la résistance et l'excitabilité sont un peu moins stables bien que de constance suffisante ; il faut noter en effet, qu'on observe presque toujours une légère baisse de la résistance et souvent une baisse parallèle de l'expression d'excitabilité. Ces variations sont explicables puisqu'on opère sur un tissu isolé qui ne garde pas indéfiniment son intégrité physiologique. Quoiqu'il en soit, la stabilité de nos diverses données expérimentales est suffisante pour pouvoir servir de base à des comparaisons quantitatives.

W. LAUBENDER et M. SAUM (117) ont employé dans leurs recherches, un RINGER de composition légèrement différente :

ClNa	6 gr. 50
ClK	0 gr. 14
Cl ² Ca	0 gr. 12
PO ⁴ NaH ²	30 cm ³ M/3
PO ⁴ Na ² H	30 cm ³ M/3
Eau distillée q. s. p.	1.000 cm ³ pH = 6,7

Nous avons voulu voir si l'on obtenait avec cette formule une constance aussi remarquable de l'expression d'excitabi-

lité. Cela nous a engagé à étudier, de ce point de vue, diverses solutions physiologiques afin de chercher si l'on pouvait éviter la baisse de résistance que nous avons notée ci-dessus.

Voici un essai, prolongé près de quatre heures, avec le liquide de RINGER utilisé par les auteurs allemands.

Exp. du 11 déc. 1934. *Rana esculenta*. ♂. Poids : 27 gr. Température du labo : 19°. Sciatique droit isolé à 9 h.

H	V	I	τ	R	E
9 h. 45	0,51	1,55	0,45	70	3,3
10 h. 15	0,51	1,55	0,41	70	3,5
10 h. 45	0,56	1,70	0,42	70	2,9
11 h.	0,50	1,52	0,40	70	3,9
11 h. 15	0,50	1,52	0,40	70	3,9
11 h. 30	0,53	1,61	0,44	70	3,1
11 h. 45	0,51	1,55	0,44	70	3,4
12 h.	0,53	1,61	0,45	70	3,0
13 h. 30	0,61	1,97	0,43	65	2,3

La stabilisation est aussi bonne que la précédente.

Nous avons obtenu des résultats comparables avec un liquide de RINGER dont la composition ne diffère de celle utilisée par J. RÉGNIER que par l'absence de PO^4NaH^2 et que nous avons trouvée dans le livre de GAUTRELET (62).

BIEDERMANN (9) a proposé un milieu entièrement sodique de composition suivante :

PO^4Na^3	3 gr.
CO^3NaH	3 gr.
ClNa	2 gr.
Eau distillée q. s. p.	1.000 cm^3

Ce liquide a été ajusté à $\text{pH} = 6, 8$ avec ClH .

L'essai ci-dessous montre que cette solution n'apporte, dans ce cas, aucun progrès sur le classique RINGER.

Exp. du 1^{er} mars 1936. *Rana esculenta*. ♂. Poids : 30 gr. Température du labo : 16°. Sciatique droit isolé à 10 h.

H	V	I	τ	R	E
11 h.	0,72	1,95	0,33	80	2,5
11 h. 10	0,76	2,05	0,29	80	2,5
11 h. 20	0,69	2,09	0,31	70	2,6
14 h. 30	0,54	1,64	0,32	70	4,2
15 h. 30	0,57	1,73	0,34	70	3,5

Nous avons également essayé le sérum physiologique simple obtenu par dissolution de 6 gr. 50 de ClNa dans 1.000 cm³ d'eau distillée et ajusté à pH = 6,8.

Exp. du 15 déc. 1934. *Rana esculenta*. ♂. Poids : 30 gr. Température du labo : 21°. Sciatique gauche isolé à 13 h. 15.

H	V	I	τ	R	E
14 h.	0,58	2,32	0,28	50	3,3
14 h. 15	0,55	2,28	0,29	48	3,4
14 h. 30	0,55	2,20	0,28	50	3,7
14 h. 45	0,48	2,02	0,33	47	4,0
15 h.	0,51	2,30	0,32	43	3,4
15 h. 15	0,48	2,13	0,33	44	3,9
15 h. 30	0,41	1,95	0,34	40	4,8

Dans l'ensemble les résultats obtenus ont été très inférieurs à ceux du liquide de RINGER, même en substituant l'eau du robinet à l'eau distillée comme le montre l'expérience suivante :

Exp. du 14 déc. 1934. *Rana esculenta*. ♀+. Poids : 38 gr. Température du labo : 20°. Sciatique droit isolé à 12 h.

H	V	I	τ	R	E
13 h. 30	0,64	1,94	0,45	70	2,1
13 h. 45	0,67	2,03	0,45	70	1,8
14 h.	0,70	2,12	0,43	70	1,8
14 h. 15	0,77	2,48	0,40	65	1,6
14 h. 30	0,80	2,62	0,38	64	1,5
15 h.	0,74	2,42	0,43	64	1,5
15 h. 30	0,87	3,22	0,39	55	1,1

Nous avons alors songé à nous servir d'un liquide physiologique non seulement isotonique mais encore rendu visqueux. Pour cela nous avons employé le liquide d'ALBANESE.

Gomme arabique.....	20 gr.
ClNa	6 gr.
Oxygène pur	3 bulles à la seconde, pendant 10'
Eau distillée q. s. p.	1.000 cm ³

ajusté à pH = 6,8 avec CO²Na².

Exp. du 12 déc. 1934. *Rana esculenta*. ♂. Poids : 45 gr. Température du labo : 18°. Sciatique droit isolé à 9 h. 15.

H	V	I	τ	R	E
10 h.	0,34	1,03	0,51	70	6,8
10 h. 15	0,34	1,03	0,54	70	6,5
10 h. 30	0,34	1,03	0,53	70	6,5
10 h. 45	0,35	1,06	0,51	70	6,2
11 h.	0,36	1,16	0,46	65	6,2
11 h. 15	0,38	1,23	0,46	65	5,5
11 h. 30	0,37	1,20	0,53	65	5,0
11 h. 45	0,38	1,23	0,50	65	5,0
12 h.	0,37	1,20	0,51	65	5,2

Les résultats sont, en somme satisfaisants, mais on n'évite pas la légère baisse de résistance constatée avec le RINGER. Dans ces conditions nous avons donc adopté la formule utilisée avec raison par J. RÉGNIER.

Nous savons qu'avec cette solution nous pouvons compter sur une bonne stabilité du tronc nerveux en expérience pendant trois et même quatre heures. En opérant avec exactitude et minutie la rhéobase elle-même se maintient, à l'approximation que permet le réducteur de potentiel, très près de sa valeur moyenne. La chronaxie reste pratiquement constante aux erreurs d'expériences près. La résistance et l'excitabilité baissent en général à partir de la deuxième heure après le début des mesures. Nous n'avons jamais vu, avec le liquide de RINGER pur, de montée de la première, ce qu'il est important de noter car nous verrons ultérieurement que nous avons constaté des variations dans ce sens à la suite de diverses interventions.

Ces conclusions s'appuient bien entendu sur un grand nombre d'expériences. Il y a des préparations qui, bien que disséquées avec le maximum d'attention, ne se stabilisent pas spontanément. Si après une heure de mesures, le nerf n'est pas stabilisé, il est impropre à des essais quantitatifs, il faut le rejeter systématiquement.

Voici donc une technique qui nous permet de suivre, non seulement les variations de la chronaxie et du voltage rhéobasique mais encore celles de l'intensité rhéobasique, de la résistance du segment nerveux en expérience et de

l'excitabilité conçue comme nous l'avons longuement exposé. Voyons comment ces diverses données expérimentales vont varier qualitativement et quantitativement sous l'influence de doses convenables d'anesthésiques locaux d'espèces chimiques diverses.

DEUXIÈME PARTIE

PREMIER CHAPITRE

Variations de l'excitabilité et de ses paramètres sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne.

Les données qualitatives de l'expérience.

Nous avons vu les nombreux travaux qui ont eu pour objet l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les paramètres de l'excitabilité des fibres nerveuses motrices. Nous nous sommes arrêté d'une façon particulière aux recherches de H. CARDOT et J. RÉGNIER dont nous avons donné les éléments essentiels.

Nous avons repris systématiquement cette étude, à l'aide de notre technique de mesures, en premier lieu, pour voir si la baisse de chronaxie provoquée par les anesthésiques locaux s'accompagne d'une augmentation d'excitabilité, selon l'hypothèse de J. SIVADJIAN, et en second lieu pour observer, d'une part les variations, sous l'influence de la cocaïne, des données nouvelles apportées par notre montage (intensité rhéobasique et résistance au courant galvanique), d'autre part les modifications de la chronaxie et du voltage rhéobasique sur lesquelles certains auteurs ne semblent pas d'accord avec les observations antérieures.

Nous nous sommes donc placés au double point de vue qualitatif et quantitatif, et c'est pourquoi nos recherches ont

porté, avec cet anesthésique, sur plus de quatre-vingts essais. Il est indispensable en effet, c'est là une notion élémentaire de la pharmacodynamie, de s'appuyer sur un nombre suffisant d'expériences, surtout si l'on apporte des données quantitatives.

Résumons notre technique, qui s'inspire directement de la méthode de J. RÉGNIER, afin de préciser encore certains points :

Les deux préparations nerf-muscle d'une même grenouille étant isolées, on installe l'une dans la chambre à excitation et on conserve l'autre, qui pourra servir à une expérience ultérieure si celle-ci n'est pas trop éloignée du moment de la dissection. Pour faire les mesures on procède dans l'ordre suivant : En même temps que l'on vide la cuve du nerf de son liquide physiologique, on met en route la trotteuse d'un chronomètre à secondes. On cherche le voltage rhéobasique et deux minutes exactement après la vidange l'intensité rhéobasique. On mesure immédiatement la chronaxie, vérifie le voltage rhéobasique et remplit la cuve de RINGER. Le nerf reste, en opérant rapidement, environ trois minutes sans être baigné dans le liquide. Les stabilisations que nous avons obtenues montrent que cela n'a aucun inconvénient.

La préparation stabilisée, on substitue au RINGER pur, une solution d'anesthésique de $\text{pH} = 6,8$ (échelle colorimétrique de MICHAËLIS) dans ce même RINGER. On suit les variations des divers paramètres de dix en dix minutes. Il ne semble pas utile, si l'on a en vue la comparaison de forces anesthésiques relatives, de prolonger l'expérience beaucoup plus d'une heure après le début de l'action pharmacodynamique. On risque, en effet, en continuant indéfiniment les affusions de poison, de recueillir des données non plus sur une narcose pure, mais véritablement sur des phénomènes toxiques. La baisse maximum de chronaxie s'obtient en moyenne, comme nous l'avons vu, au bout de trente à quarante minutes. Avec six déterminations on aura donc largement les renseignements quantitatifs utiles.

Nous avons choisi parmi tous nos essais, une expérience

caractéristique, faite avec une dose assez faible (0,02 %) pour montrer l'action qualitative généralement observée sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne sur nos diverses données expérimentales. L'essai suivant a été prolongé pour ces raisons pendant plus de six heures :

Exp. du 18 mars 1935. ♀+. Poids : 28 gr. Température du laboratoire 20°. Sciatique gauche isolé à 13 heures.

H	V	I	τ	R	E
14 h.	0,48	1,24	0,26	84	7,4
14 h. 10	0,48	1,24	0,26	84	7,4
14 h. 15	Chlorhydrate de cocaïne à 0,02 %.				
14 h. 25	0,70	1,83	0,22	84	4,0
14 h. 35	0,84	2,22	0,20	82	3,1
14 h. 45	0,87	2,40	0,18	78	3,1
15 h.	0,95	2,73	0,19	75	2,4
15 h. 30	1,01	3,03	0,19	71	2,0
16 h.	1,16	3,80	0,19	64	1,4
16 h. 30	1,13	3,52	0,18	68	1,6
17 h.	1,24	4,07	0,18	64	1,3
17 h. 30	1,24	4,29	0,18	60	1,2
18 h.	1,30	4,50	0,17	60	1,2
18 h. 30	1,34	4,63	0,17	60	1,1
19 h.	1,37	4,87	0,17	58	1,1
19 h. 30	1,37	4,87	0,17	58	1,1
20 h. 30	1,65	6,05	0,18	56	0,7
21 h.	Inexcitabilité.				

La chronaxie et le voltage rhéobasique subissent les variations caractéristiques qui ont été signalées depuis longtemps et que nous avons rapportées. C'est-à-dire, pour la première (τ), baisse suivie d'une remontée avec les doses moyennes et fortes (de 0,05 à 0,30 %), baisse suivie d'un plateau avec les doses faibles (en dessous de 0,05 %). On note souvent dans ce dernier cas une chute à un niveau légèrement inférieur si l'on prolonge très longtemps l'essai, l'expérience que nous donnons esquisse cette variation ultérieure qui n'est jamais importante et loin d'être systématique. On considère dans ces cas le maximum de baisse comme la valeur la plus faible observée dans la première heure.

MAGNITSKI et MUSHEJEW (126) ont signalé que « pendant la parabiose provoquée par le chlorhydrate de cocaïne, la rhéobase augmente progressivement et atteint une valeur infinie. La chronaxie diminue d'abord puis elle augmente et atteint une valeur infinie ». L'expérience que nous citons ne montre pas une telle variation progressive et nous ne l'avons jamais vue. Il y a tout lieu de penser, en effet, qu'au moment où s'installent les processus d'inexcitabilité, la rhéobase monte et la chronaxie également, mais cette variation est presque instantanée. Nous avons eu la chance dans certains cas de tomber juste à ce moment et de constater une rhéobase très élevée et une chronaxie très grande lorsqu'il nous fut possible de la mesurer, car le nerf devient souvent inexcitable entre la mesure de la rhéobase et celle de la chronaxie. Cette simple remarque met en évidence la vitesse avec laquelle s'établit l'inexcitabilité, ce qui paraît en accord avec la loi du tout ou rien de la narcose.

Avec les doses faibles le voltage rhéobasique (V) croît jusqu'à un plateau qui s'installe en général après le maximum de baisse de chronaxie. Il y a alors une baisse fugace suivie soit d'une stabilisation soit d'une remontée. Avec les doses moyennes et fortes nous avons vu, en général, une augmentation plus ou moins rapide jusqu'à l'inexcitabilité.

Dans 80 % des cas et avec toutes les concentrations étudiées la résistance (R) baisse dès les premières minutes. S'il nous est arrivé parfois d'observer une montée de résistance, cette variation n'a pas dépassé l'approximation des mesures et n'a jamais été régulière.

Quelle est la signification de cette baisse de résistance sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne ?

Puisque le voltage seuil augmente sous l'effet de la narcose, on pourrait penser que cette chute de résistance provient du fait que le tissu est traversé par une onde plus intense (effet FLEISCHL). Il n'en est rien comme nous l'avons souvent vérifié à la fin de l'essai, en mesurant la résistance avec le voltage rhéobasique de départ.

Il s'agit donc là d'une modification de la conductivité du

tissu qui, comme on le sait, croît lorsque sa perméabilité augmente.

La variation de résistance, bien plus importante et bien plus précoce que celle qu'on observe à l'état normal, est donc en accord avec les conclusions de L. LAPICQUE et de ses collaborateurs qui se sont appuyés sur la seule chronaxie. Il nous faut noter toutefois que nous n'avons pas vu en général, fait qui eut été extrêmement intéressant, de stabilisation ou de remontée de la résistance accompagnant le plateau ou la remontée de la chronaxie. Certaines expériences paraissent suivre ce sens mais elles sont trop peu nombreuses pour que nous nous y arrétions; d'ailleurs cette augmentation de la résistance au moment du maximum de baisse de la chronaxie, a toujours été suivie d'une baisse dans les rares cas où nous l'avons observée avec le chorhydrate de cocaïne. Cette variation parallèle nous est apparue plus fréquente avec la Novocaïne, mais malgré tout l'intérêt qu'elle présente, nous ne pouvons la donner comme un fait général et nous admettons que la résistance baisse progressivement jusqu'à l'inexcitabilité.

Pour expliquer cette variation progressive on peut invoquer le fait que certains éléments sont en contact direct avec le toxique. Or, on sait depuis les travaux d'OSTERHOUT (137), de CRILE, HOSMER et ROWLAND (40) entre autres, que la mort cellulaire ou les processus pathologiques qui y aboutissent, s'accompagne d'une augmentation importante de la conductivité. Il est donc possible qu'il se fasse dans le nerf des modifications particulières de la perméabilité de certains éléments (variation de la chronaxie), masquées par les modifications de la perméabilité de certains autres (variation de la résistance).

Du sens des variations de la résistance, il suit que les modifications relatives de la rhéobase intensité (I) sont plus importantes que celles du voltage rhéobasique; il est donc assez rare de pouvoir caractériser un maximum.

Enfin nous voyons l'excitabilité (E) baisser dès les premières minutes d'action du toxique, comme on peut s'y attendre étant donné le coefficient 4 qui affecte le carré

de l'intensité rhéobasique dans la formule proposée. Avec les doses faibles on observe la variation de l'expérience citée, c'est-à-dire baisse, suivie soit d'un plateau, soit d'une remontée fugace, auxquels succède toujours une diminution lente jusqu'à l'inexcitabilité. Avec les doses moyennes et fortes, la baisse est rapide dès le début d'action, semble tendre vers un maximum ou l'excitabilité disparaît tout à coup. Cette baisse d'excitabilité s'observe pendant les trois phases de variation de la chronaxie et s'établit d'emblée avec toutes les concentrations étudiées (0,003 % à 0,30 %) c'est-à-dire de celles qui sont suffisamment actives pour obtenir une variation nette, à celles qui sont encore assez basses pour que l'inexcitabilité post-narcotique ne vienne pas trop tôt mettre un terme à l'expérience.

Pour terminer avec les données qualitatives, remarquons que l'excitabilité ne donne pas de maximum de variation comme la chronaxie. Si nous voulons l'utiliser pour des données quantitatives, nous serons obligés de nous appuyer sur un temps d'action qu'il nous faudra fixer de la façon la moins arbitraire possible.

Les données quantitatives.

Nous avons fait pendant l'hiver 1935 une série d'essais pour établir une courbe concentration-action selon la méthode de J. RÉGNIER. Le tableau I montre la baisse maximum de la chronaxie à partir de sa valeur initiale pour chaque expérience et les moyennes ainsi obtenues pour chaque concentration. Nous avons en outre cherché par tâtonnement la dose liminaire de chlorhydrate de cocaïne agissant sur la chronaxie, nous avons trouvé 0,002 %. Toutes ces données nous ont permis de tracer la courbe très régulière de forme parabolique représentée fig. 20.

TABLEAU I.

Concentration % en chl. de cocaïne	Date	Sexe	Poids en gr.	Baisse maximum de la chronaxie %			
0,005	6/3/35	♀ +	40	26,1			
	7/3/35	♀ +	49	17,1			
	7/3/35	♀ +	49	27,0			
	8/3/35	♀ +	32	34,0			
	8/3/35	♀ +	32	28,1			
				moyenne : 26,4			
0,05	15/2/35	♂	28	39,5			
	15/2/35	♂	28	42,8			
	16/2/35	♀	27	43,7			
	18/2/35	♀ +	37	43,6			
	18/2/35	♀ +	37	42,4			
				19/2/35	♂	44	45,9
				moyenne : 43			
0,10	4/1/35	♀ +	30	48,4			
	6/1/35	♂	27	48,6			
	7/1/35	♀ +	60	45,6			
	10/1/35	♀ +	47	50,0			
	11/1/35	♂	31	40,7			
	11/1/35	♂	30	51,1			
	14/1/35	♀ +	38	59,4			
	14/1/35	♀ +	38	53,5			
	14/1/35	♀ +	54	55,8			
	* 25/1/35	♀ +	40	38,7			
	25/1/35	♂	34	48,5			
	28/1/35	♀ +	50	56,0			
	28/1/35	♀ +	50	50,0			
	28/1/35	♀ +	31	57,5			
	28/1/35	♀ +	31	44,1			
				moyenne : 50			
0,20	15/1/35	♀ +	27	50			
	17/1/35	♂	48	64,9			
	18/1/35	♂	29	61,5			
	18/1/35	♂	29	59,2			
	19/1/35	♀ +	48	55,8			
	21/1/35	♂	24	45,1			
	30/1/35	♂	24	53,5			
	30/1/35	♂	24	56,0			
	31/1/35	♀ +	23	51,7			
				moyenne : 55,6			
0,30	22/1/35	♀ +	31	57,2			
	22/1/35	♀ +	45	56,7			
	23/1/35	♀ +	42	53,0			
	4/2/35	♂	20	65,4			
	6/2/35	♀ +	25	58,5			
	7/2/35	♀ +	22	56,7			
	8/2/35	♂	18	53,5			
				moyenne : 57,3			

* Ce second groupe d'essais a été fait avec du RINGER formule LAUBENDER, Pour les 6 expériences il donne une baisse de τ moyenne de 49,1 %. Les 9 expériences faites avec RINGER-RÉGNIER donnent ; 50,3 %. Les résultats sont donc identiques.

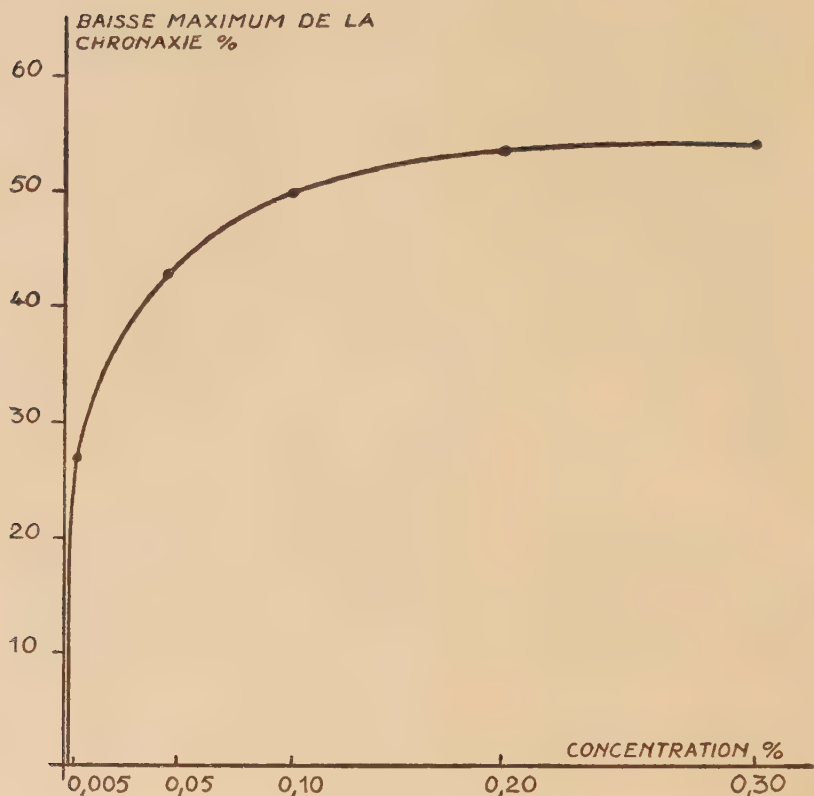


FIG. 20. — Baisse moyenne maximum % de la chronaxie en fonction de la concentration en chlorhydrate de cocaïne (hiver 1935).

W. LAUBENDER et M. SAUM dans leur étude du chlorhydrate de cocaïne, ont fait en tout 14 essais pour 4 doses (0,03, 0,10, 0,20, 0,30 %). Ils semblent être passés sur le minimum de chronaxie en calculant leurs moyennes selon la variation de ce paramètre après 10, 20, 30, 40, 50, 60, ... 140 minutes d'action, obtenant ainsi pour chaque dose une sorte d'expérience résumée dont le maximum de baisse n'a plus la même signification que le nôtre, puisque ce mouvement n'apparaît pas pour chaque essai au même instant. C'est ainsi, par exemple, qu'avec une dose de 0,20 % on pourra observer sur un nerf, la variation maximum après 40 mi-

nutes d'action, alors que sur un autre nerf et au bout du même temps la chronaxie aura déjà remonté *. En calculant comme nous l'avons fait, selon les directives de J. RÉGNIER, la moyenne des deux maxima obtenus dans ce cas, on aura une certaine valeur, si on calcule comme paraissent l'avoir fait les auteurs allemands, on en trouvera une autre forcément plus faible. C'est justement là le grand avantage de la méthode de J. RÉGNIER, sur lequel nous avons déjà attiré l'attention, de ne tenir compte que de l'intensité d'action pharmacodynamique et non pas de sa durée, procédé trop arbitraire sur un organe aussi complexe qu'un tronc nerveux.

Il faut reconnaître toutefois, et nous verrons qu'il nous faudra y faire appel dans la suite de ce travail, que la technique qui s'appuie sur le temps d'action du poison est susceptible de donner des renseignements valables, bien que moins précis. C'est ce que montrent bien les résultats mêmes de W. LAUBENDER et M. SAUM dans les courbes qu'ils ont données (tableau II de leur travail). Si l'on convient qu'après 90 minutes d'action on n'a plus affaire à des phénomènes purement narcotiques, on peut tracer avec les pourcentages maxima de baisse exprimés par leurs diagrammes une courbe « concentration-action » assez régulière si l'on tient compte du nombre restreint de leurs expériences.

Un autre fait a attiré notre attention. Alors qu'avec la dose de 0,30 % nous obtenions toujours l'inexcitabilité après 50 minutes d'action, les auteurs allemands ont pu prolonger leurs essais avec la même dose pendant 140 minutes. Nous reportant à la thèse de J. RÉGNIER (144) nous avons vu que ce dernier obtenait l'inexcitabilité, avec une dose voisine, en 80 minutes. Nous avons trouvé l'explication de ces divergences dans la distance des électrodes. Pour W. LAUBENDER et M. SAUM elle est de 7 à 8 mm., pour J. RÉGNIER de 11 m., pour nous de 20 mm. La longueur du segment de nerf plongeant dans le liquide anesthésique

* B. BRIOLET a fait une étude détaillée de l'influence du temps d'action sur les résultats des essais. Thèse (22), p. 79.

varie évidemment comme la distance des électrodes. Il est donc normal que les processus d'inexcitabilité apparaissent d'autant plus vite qu'il y a plus de tissu au contact du toxique.

Nous confirmons donc les données apportées par J. RÉGNIER sur les variations quantitatives de la chronaxie sous l'influence de doses croissantes de chlorhydrate de cocaïne, en les précisant puisque nous profitons de perfectionnements dans l'appareillage et dans la technique.

Nous sommes conduits maintenant à nous demander, si les autres chiffres apportés par l'expérience et les expressions qu'ils permettent de calculer, subissent des variations quantitatives en liaison directe avec la concentration du toxique. Pour le voltage rhéobasique, nous savons à la suite de l'étude systématique qu'en a faite B. BRIOLET que le calcul des valeurs moyennes ne donne pas de résultats bien favorables. Comment varient l'intensité rhéobasique et surtout l'excitabilité ?

Nous avons vu qu'il n'est pas possible, en général, de caractériser un maximum de variation comme avec la chronaxie, il nous faut donc examiner les modifications de ces données, en fonction du temps de narcose et voir dans quelles mesures elles sont susceptibles de nous donner des renseignements quantitatifs utilisables comparés à ceux de la chronaxie dans les mêmes conditions.

En partant des expériences signalées tableau I nous avons calculé pour chaque essai, à partir de leur valeur préliminaire, les pourcentages de baisse de la chronaxie et de l'excitabilité, les pourcentages de hausse du voltage et de l'intensité rhéobasique après 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutes d'action du chlorhydrate de cocaïne. Nous en avons fait les moyennes pour chaque dose et pour chaque temps. En outre, nous avons calculé de la même façon les variations de l'excitabilité selon H. LASSALLE par $\frac{1}{V^{2\tau}}$. Les tableaux suivants donnent l'ensemble des chiffres obtenus à partir des 42 expériences.

TABLEAU II. — *Pourcentages de variation du voltage rhéobasique.*

Doses %	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,005	12,7	26	33,5	41,5	46	48,5
0,05	54,5	113	154	177	195	167
0,10	52,5	142	189	236	267	280
0,20	58,5	166	262	346	400	477
0,30	82,5	205	305	331	369	

TABLEAU III. — *Pourcentages de variation de l'intensité rhéobasique.*

Doses %	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,005	13,3	36,4	46	67,5	68,2	78
0,05	65	143	203	239	237	175
0,10	56,5	145	191	243	268	291
0,20	57,5	158	252	330	411	475
0,30	86,5	205	343	380	413	

TABLEAU IV. — *Pourcentages de variation de la chronaxie.*

Doses %	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,005	10,3	17,8	17,8	23	18,2	19,1
0,05	17,3	33,6	38,8	40,5	43	38,2
0,10	17,8	38,7	44,1	47	47,4	47
0,20	22,2	42,7	52	51	49	48,5
0,30	27,4	48,2	53	52	53	

TABLEAU V. — *Pourcentages de variation de $\frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau}$.*

Doses %	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,005	12,4	27	36	43,6	46,4	52,3
0,05	45	67	75,1	77	79,5	82
0,10	46	68,3	76	77,7	83	84,3
0,20	45,9	71,3	82	85,8	92,4	95,6
0,30	50,3	74,3	86,1	91,2	93,7	100

TABLEAU VI. — *Pourcentages de variation de $\frac{1}{V_{2\tau}}$.*

Doses %	10'	20'	30'	40'	50'	60'
0,005	11,6	20,1	29,2	34,5	37,7	42,9
0,05	43,8	62,3	68,1	72	73	79
0,10	45,5	68,4	80,5	85,7	91,7	95
0,20	42,3	75,6	85	91	93,5	100
0,30	53,4	75,6	85	91	93,5	100

De toutes ces données nous voyons que seule la chronaxie donne pour chaque temps, des variations régulièrement croissantes avec les doses. C'est la conclusion à laquelle nous étions déjà arrivés avec J. RÉGNIER (155) en nous appuyant sur des expériences types, choisies arbitrairement parmi celles dont la baisse maximum de chronaxie se rapprochait le plus de la baisse maximum moyenne. En outre, nous constatons que même en calculant de la sorte, on obtient pour chaque dose, avec la chronaxie seule, un effet maximum dans la première heure d'action pharmacodynamique.

Ni le voltage ni l'intensité rhéobasiques ne donnent de variations aussi régulières, bien que nos chiffres, obtenus avec le voltage, soient plus avantageux que ceux de nos prédécesseurs, ce qui tient évidemment à toutes nos précautions expérimentales. L'excitabilité apporte des moyennes nettement plus favorables bien qu'inférieures à celles de la

chronaxie. Les résultats obtenus en calculant $\frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau}$ ou $\frac{1}{V^2 \tau}$ sont évidemment semblables puisque les variations de résistance avec la cocaïne ne sont pas considérables. Nous verrons dans la suite qu'il peut être des cas où les conclusions apportées par l'une et par l'autre expression sont qualitativement opposées.

Ces chiffres nous montrent toutefois qu'il est possible d'utiliser l'excitabilité du point de vue quantitatif en fixant une fois pour toutes, un temps d'action suffisamment long pour être en pleine phase narcotique et assez court pour éviter la mesure de processus toxiques non réversibles. Il est intéressant de voir dès maintenant quel pourrait être le temps d'action répondant à ces conditions. D'après ce que nous savons déjà, nous pouvons considérer la pleine phase narcotique comme contemporaine du minimum de chronaxie, nous avons donc intérêt à nous arrêter aux valeurs de l'expression d'excitabilité qui apparaissent lorsque la chronaxie passe par son maximum de baisse. En calculant la moyenne des pourcentages de baisse de l'excitabilité,

valeurs prises au moment des minima de chronaxie, nous avons obtenu les chiffres suivants :

Doses %	Baisse % de E au minimum de τ
0,005	33,4
0,05	78,1
0,10	79,5
0,20	82,5
0,30	84,7

Si nous comparons ces valeurs à celles du tableau V nous voyons qu'elles se placent sensiblement entre les moyennes calculées au bout de 30 et de 40 minutes d'action pharmacodynamique. Cela ne peut nous surprendre puisque J. RÉGNIER et surtout B. BRIOLET, qui a apporté à ce sujet des colonnes de chiffres, ont montré que la baisse maximum de chronaxie apparaît après ce temps d'action. Si donc nous voulons utiliser l'expression d'excitabilité pour des données quantitatives, il nous faudra comparer les moyennes obtenues après 40 minutes d'action narcotique, durée dont le choix loin d'être systématique, d'après ce que nous venons de voir, se justifie en outre par la diminution régulière de cette expression en fonction des doses.

Nous pouvons alors nous demander si la régularité des données individuelles obtenues avec la chronaxie est supérieure à celle de l'expression d'excitabilité, autrement dit, si les valeurs extrêmes trouvées avec certains essais, s'éloignent plus des moyennes pour l'un que pour l'autre test.

Prenant le chiffre moyen pour chaque dose et l'expérience donnant le plus grand pourcentage de baisse, ainsi que celle donnant le plus faible, nous avons calculé la variation pour cent en plus ou en moins de la chronaxie et de l'expression d'excitabilité considérée après 40 minutes d'action. Voici les chiffres obtenus :

Ecart % du chiffre le plus haut et du chiffre le plus bas par rapport au chiffre moyen.

Concentration %	Maximum de baisse de la chronaxie	Baisse d'excitabilité en 40 minutes
0,005 {	+29 —35	+26 —20
0,05 {	+ 7 — 8	+19 — 9
0,10 {	+19 —22	+15 —32
0,20 {	+16 —18	+ 9 —21
0,30 {	+14 — 7	+10 —12

Dans l'ensemble l'amplitude de variation est sensiblement la même pour la chronaxie et l'expression d'excitabilité.

Y a-t-il pour une même dose, avec les expériences qui donnent par rapport à la valeur moyenne une grande baisse de chronaxie, une diminution relativement aussi importante de l'excitabilité en 40 minutes et vice-versa ? Dans les cas où la baisse de chronaxie est vraiment peu importante, nous voyons corrélativement une faible diminution de l'excitabilité, pour ceux où le minimum de chronaxie est très bas, nous avons une grande baisse d'excitabilité. Mais ceci ne se voit que pour les valeurs extrêmes, l'amplitude de variation de l'un et de l'autre test ne permet pas, en effet, d'observer ce parallélisme, qui existe certainement, avec tous les essais et de le traduire en chiffres.

Nous relevons donc nombre d'indices favorables pour utiliser l'expression d'excitabilité du point de vue quantitatif, dans les conditions que nous avons fixées. Mais, même si en tous points, les résultats étaient aussi réguliers qu'avec la chronaxie, l'emploi de cette dernière garderait sa supériorité, par le fait que la méthode de J. RÉGNIER se passe de l'influence du temps d'action de la drogue. Nous avons déjà suffisamment insisté sur ce point pour qu'il soit inutile d'y revenir.

Il nous a paru intéressant de voir s'il y avait une relation

entre l'importance de la baisse de résistance et la concentration en anesthésique local. Comme, à première vue, les résultats expérimentaux ne s'accordaient pas avec cette hypothèse, nous avons calculé, puisque la résistance diminue généralement avec le temps, le pourcentage de baisse depuis la valeur initiale jusqu'à celle observée après 40 minutes de l'action pharmacodynamique, afin de nous trouver là encore dans la pleine phase narcotique. Les pourcentages moyens que nous avons ainsi obtenus sur un ensemble d'essais plus important que le précédent, sont assez surprenants :

Dose de chl. de cocaïne %	Baisse % de la résistance en 40'	Nombre d'essais
0,002	9	3
0,003	4	3
0,005	13	5
0,02	9	2
0,05	21	6
0,10	5	19
0,20	2	14
0,30	6	14

Sans doute, le nombre d'essais pour chaque dose est assez inégal et certains n'ont pas été effectués à la même époque, on ne peut toutefois rien conclure de tels chiffres, en dehors de leur irrégularité.

Cependant un fait nous est apparu nettement, c'est que pour une même dose, la baisse de résistance est d'autant plus grande, que la valeur de départ est plus élevée. C'est ainsi qu'avec la concentration en chlorhydrate de cocaïne de 0,10 %, pour laquelle nous avons un assez grand nombre de données, nous trouvons une baisse moyenne de 5 % pour les préparations de résistance initiale comprise entre 60 et 90.000 ohms, et de 20 % pour celles dont la résistance initiale se place entre 90 et 120.000 ohms.

Un tel freinage sur les valeurs de départ plus faibles n'est pas surprenant, il a été vu notamment pour la chroxie, avec la strychnine par BREMER et RYLANT (21) et avec la cocaïne par J. RÉGNIER et B. BRIOLET (145), nous ne l'avons pas observé avec l'expression d'excitabilité.

En tous cas, même si pour chaque dose, nous choisissons des essais poursuivis avec des préparations de résistances initiales voisines, les moyennes obtenues ne s'ordonnent pas plus pour cela selon les concentrations. Nous ne voyons donc pas de relation simple entre la variation de résistance au courant galvanique et la dose du toxique. On pouvait s'y attendre *a priori*, puisque l'on admet, nous l'avons vu, que les modifications de la perméabilité cellulaire sous l'action des anesthésiques, varient avec les concentrations. Bien que le phénomène soit ici toujours de même sens, il ne faut pas s'étonner que les résultats quantitatifs obtenus avec des doses diverses sur la résistance n'obéissent à aucune loi régulière.

En résumé, notre étude du chlorhydrate de cocaïne confirme les données précédemment acquises sur le nerf moteur par J. RÉGNIER et ses élèves pour la chronaxie et le voltage rhéobasique. Nous voyons que l'intensité rhéobasique varie dans le même sens que cette dernière mais avec plus d'amplitude, que l'expression d'excitabilité baisse, dès les premières minutes d'action du toxique, sensiblement en raison directe de la dose, et que la résistance diminue de 10 à 15 % en général mais sans liaison simple avec le taux des solutions étudiées.

Du point de vue quantitatif la chronaxie doit sa supériorité à deux ordres de faits :

Le premier, c'est que selon la méthode de J. RÉGNIER, elle permet l'établissement d'une courbe concentration-action très régulière, indépendante du temps de narcose.

Le second, c'est que même si l'on fait intervenir la durée de l'anesthésie, les chiffres moyens obtenus avec la chronaxie s'échelonnent bien selon les doses. Les résultats apportés par l'expression d'excitabilité sont un peu moins réguliers mais ils sont encore nettement plus favorables que ceux de la rhéobase.

Voyons maintenant si l'ensemble de ces faits, observés avec la cocaïne, alcaloïde naturel, se retrouve avec les anesthésiques locaux synthétiques, et en premier lieu, la Novocaïne.

DEUXIÈME CHAPITRE

Etude de l'action qualitative et quantitative de la Novocaïne.

Technique de comparaison avec la Cocaïne.

Résultats obtenus avec la chronaxie et l'expression d'excitabilité.

Expériences de lavages et « phénomène de sortie ».

La Novocaïne, préparée en 1905 par EINHORN, est le premier nom déposé du chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, dont la formule est la suivante : $\text{NH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N (C}_2\text{H}_5)_2$, ClH. C'est l'anesthésique local synthétique le plus employé à l'heure présente, en raison de sa faible toxicité relative, sous ses différentes dénominations de : Scurocaïne, Syncaïne, Néocaïne, Biocaïne, Atoxicocaïne, Allocaïne, Ethocaïne, Procaïne, etc...

Rappelons que la section physiologique de la fibre nerveuse motrice, obtenue avec la Novocaïne est semblable, ainsi que l'a vu O. de ALMEIDA (1) à celle que provoque la cocaïne. Du point de vue quantitatif, avec le chariot d'induction, O. GROS (72) et ZORN (194) l'ont trouvée sensiblement aussi active que la cocaïne. SOLLMANN (173) également bien que, dans certaines conditions, il lui accorde une valeur deux fois plus grande. Enfin, BOEMINGHAUS et KOCHMANN (14) concluent que son pouvoir anesthésique est légèrement plus faible que celui de la cocaïne. Par les

méthodes chronaximétriques DÉRIAUD et LAUGIER (42) ont trouvé, dans les essais rapides qu'ils ont effectués, la Novocaïne 8 fois plus forte et J. RÉGNIER (144) lui attribue la valeur 5 par rapport à celle de la cocaïne prise comme unité.

En outre, on peut admettre, de l'ensemble des recherches qui en ont été faites, que la Novocaïne a un pouvoir anesthésique de surface 12 fois plus faible que celui de la cocaïne, et un pouvoir anesthésique de conduction sur les fibres sensitives itératives et non itératives sensiblement égal à celui de l'alcaloïde naturel.

C'est sur le conseil de J. RÉGNIER que nous avons repris son étude sur les fibres nerveuses motrices, en premier lieu pour voir si qualitativement son action était comparable à celle de la cocaïne sur nos diverses déterminations expérimentales, en second lieu pour étudier du point de vue quantitatif les variations de la chronaxie et de l'excitabilité en fonction des doses et voir, s'il est possible de comparer les pouvoirs anesthésiques relatifs du composé synthétique à celui de l'alcaloïde naturel par l'une et l'autre notation.

Notre connaissance de la Novocaïne porte, actuellement sur près de 180 essais poursuivis sur le nerf moteur. Son action s'est montrée en tous points semblable à celle de la cocaïne ; à savoir, baisse, plateau puis remontée de la chronaxie, évolution qui ne nous a pas paru plus rapide que celle observée avec l'alcaloïde naturel, ainsi que l'ont suggéré certains auteurs ; augmentation du voltage et de l'intensité rhéobasique ; diminution de la résistance, suivie rarement d'un retour fugace vers la valeur initiale, au moment même de la remontée de chronaxie ; enfin, baisse de l'expression d'excitabilité pour les premières minutes d'action et avec toutes les doses étudiées.

L'expérience que nous donnons ci-dessous, illustre bien les phénomènes observés, elle a été prolongée assez longtemps, pour permettre de voir le retour de la chronaxie très près de sa valeur de départ, malgré la présence constante du toxique. On remarquera en outre, l'allure de la

résistance, sur laquelle nous insistons à cause de l'intérêt théorique qu'un tel phénomène peut présenter, mais qui est loin d'être générale.

Expérience du 5 mars 1935. ♀+. Poids : 43 gr. Température du laboratoire : 18°. Sciatique droit isolé à 10 h.

H	V	I	τ	R	E
11 h. 05	0,36	0,65	0,39	125	12,1
11 h. 15	0,34	0,64	0,39	120	13,0
11 h. 20	Novocaïne à 0,02 %.				
11 h. 30	0,53	1,29	0,35	90	4,8
11 h. 40	0,71	1,70	0,25	92	3,8
11 h. 50	0,71	1,70	0,24	94	3,9
12 h.	0,78	1,83	0,24	94	3,3
12 h. 10	0,89	2,09	0,22	94	2,8
12 h. 20	0,82	1,97	0,24	92	2,9
12 h. 30	0,82	1,82	0,24	100	3,1
13 h. 30	0,89	2,40	0,38	80	1,4

Nous avons procédé à une suite d'essais pour établir une courbe concentration-action selon la méthode de J. RÉGNIER. Le tableau VII donne les résultats et les moyennes obtenues en fonction des doses.

TABLEAU VII.

Concentration % en novocaïne	Date	Sexe	Poids en gr.	Baisse maximum % de la chronaxie
0,005	8/3/35	♀+	35	27,2
	8/3/35	♀+	35	24,3
	11/3/35	♂	26	26,2
	11/3/35	♂	26	32,5
	12/3/35	♀+	26	28,9
				moyenne : 27,8
0,02	1/3/35	♀+	44	28,9
	1/3/35	♀+	44	43,0
	4/3/35	♀+	32	25,9
	5/3/35	♀+	43	43,5
	5/3/35	♀+	43	50,0
	5/3/35	♀+	37	43,7
	5/3/35	♀+	37	41,1
				moyenne : 39,4

0,10	{	20/2/35	♀+	29	45,7
		20/2/35	♀+	29	40,0
		21/2/35	♂	26	48,5
		22/2/35	♂	25	42,9
		22/2/35	♀+	31	50,0
		22/2/35	♀+	31	48,5
		22/2/35	♀	20	38,5
		22/2/35	♀	20	40,0
					moyenne : 44,3

Bien que la dose seuil, c'est-à-dire celle qui fait manifestement baisser la chronaxie au début de l'action du narco-

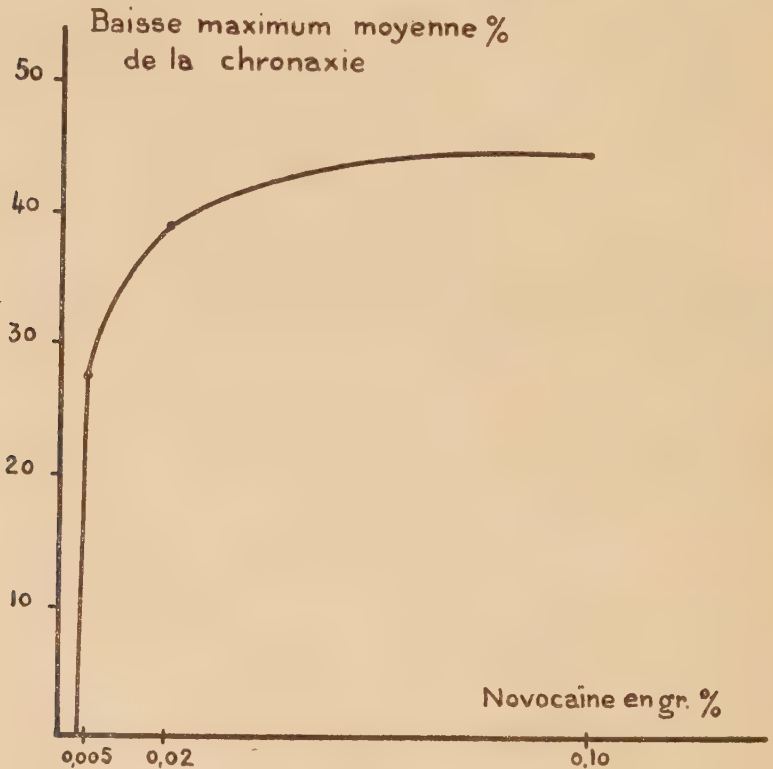


FIG. 21. — Baisse maximum moyenne % de la chronaxie en fonction de la concentration en Novocaïne.

tique, ait été trouvée de 0,003 %, la concentration de 0,20 % nous a donné en moyenne l'inexcitabilité en 20 à

30 minutes, interdisant la mise en évidence d'un minimum de chronaxie, trop fugace dans ce cas. Ainsi la courbe obtenue, de forme parabolique très régulière (fig. 21), n'est pas rigoureusement comparable à celle que nous a donné le chlorhydrate de cocaïne, à moins d'admettre que la Novocaïne agit plus faiblement au voisinage du seuil et plus fortement aux doses plus grandes, ce qui n'est pas impossible *à priori*. Mais il nous a paru que ces divergences d'interprétation pouvaient être dues au fait que nous avons utilisé, pour l'établissement de l'une et de l'autre courbe, des animaux différents, puisque nous avons opéré dans le premier cas sur un lot de plein hiver et dans le second sur un autre lot d'arrivage plus tardif. Rappelons à ce sujet que les recherches de J. RÉGNIER et B. BRIOLET (145) ont en effet montré le rôle important

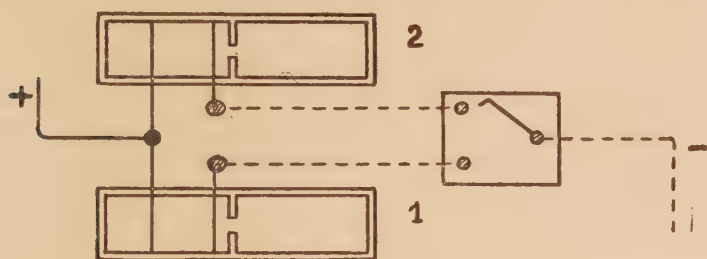


FIG. 22. — Cuves couplées.

joué par les conditions expérimentales et les influences saisonnières sur les résultats quantitatifs.

Pour nous mettre une fois pour toutes à l'abri de ces causes d'erreurs, nous avons installé côte à côte deux chambres d'excitation permettant de procéder en même temps aux mesures sur un nerf, de l'anesthésique à comparer et sur l'autre nerf du même animal, de l'anesthésique de comparaison. Nous avons donc construit, avec le mélange cire-paraffine, deux cuves aussi identiques que possible, que nous avons intercalées dans le circuit selon le plan ci-contre (Fig. 22) et que nous pouvions escamoter alternativement par le jeu d'un inverseur.

Afin d'éliminer toute cause de variation et d'opérer pour chaque corps dans des conditions aussi semblables que possible, nous avons procédé de la façon suivante :

Appelons A l'anesthésique de comparaison, B l'anesthésique à comparer, voici l'ordre de nos essais :

A	nerf gauche	cuve 1
B	nerf droit	cuve 2
A	nerf droit	cuve 1
B	nerf gauche.....	cuve 2
A	nerf droit	cuve 2
B	nerf gauche.....	cuve 1
A	nerf gauche	cuve 2
B	nerf droit	cuve 1

Les deux préparations sont installées en même temps et les mesures sont décalées de 5 minutes, puisque pour chaque nerf elles ont lieu de 10 en 10 minutes. Il faut opérer rapidement ce qui devient aisé avec l'habitude. Il nous a semblé que dans des conditions de mesures tellement identiques ; les variations dues aux animaux (poids, sexe, métabolisme saisonnier), à la température, à l'appareillage sont complètement éliminées ; quatre chiffres pour chaque dose et par anesthésique devaient suffire à donner des moyennes assez précises.

Pour nous en assurer, nous avons pris deux échantillons de Novocaïne, nous les avons comparés par cette méthode dite des « cuves couplées » comme s'il s'agissait de deux corps différents. Voici les résultats :

Baisse maximum pour cent de la chronaxie.

Concentration %		Echantillon A	Echantillon B
		—	—
0,005	}	14,7	8,0
		9,6	12,9
		10,0	14,0
		13,0	7,0
		moyenne : 11,8	moyenne : 10,5

0,05	{	34,0	36,8
		33,0	33,0
		31,0	34,0
		36,0	35,0
		moyenne : 33,5	moyenne : 34,7
0,10	{	46,0	51,0
		33,0	37,0
		40,0	41,0
		38,0	41,0
		moyenne : 39,0	moyenne : 42,0

Ainsi en opérant comme nous l'avons indiqué, il est possible, avec seulement 12 expériences réparties sur 3 doses (ce qui est un minimum), d'obtenir des courbes concentration-action permettant de comparer, avec une rigueur surprenante, deux anesthésiques locaux. Il faut dire qu'en l'occurrence, cet essai de contrôle nous a particulièrement bien servi. Dans des recherches ultérieures où nous avons des données sur le pouvoir anesthésique des corps étudiés, les résultats n'ont pas toujours été aussi rigoureux, mais l'erreur commise par cette méthode a rarement dépassé 15 %, ce qui est excellent pour une technique physiologique qui n'exige qu'un nombre relativement faible d'animaux. J. RÉGNIER, dans des essais poursuivis avec un nombre plus restreint d'expériences, attribuait à sa méthode une possibilité de 30 % d'erreur. Les quelques compléments que nous avons apportés au mode opératoire sont donc largement justifiés par l'amélioration des résultats quantitatifs.

Munis de ces nouvelles directives de travail, nous avons donc comparé le chlorhydrate de cocaïne et la Novocaïne, en cuves couplées, pour vérifier accessoirement les résultats de nos prédécesseurs et surtout pour voir si les données relatives qu'il est possible d'obtenir avec les variations quantitatives de l'expression d'excitabilité, sont proches du terme de comparaison fourni par la chronaxie.

Voici les valeurs obtenues :

TABLEAU VIII.

Dose%	Date	Sexe	Poids en gr.	Novocaïne		Chl. de cocaïne	
				Baisse max. % de la chronaxie	Baisse de E en 40'	Baisse max. % de la chronaxie	Baisse de E en 40'
0,005	16/7/36	♀	25	7,5	56	22,5	57
	16/7/36	♀	25	23,2	30	26,1	43
	16/7/36	♀+	33	17,5	47	18,5	66
	17/7/36	♀	24	18,4	57	8,8	45
	moyennes :			16,6	47	18,9	53
0,05	17/7/36	♀	25	43,5	89	42	94
	17/7/36	♀	29	36	86	37,5	94
	18/7/36	♀	20	35	82	43	72
	19/7/36	♀	27	38	91	42	93
	moyennes :			38	87	41	88
0,10	1/9/36	♀	29	50	91	53,5	92
	1/9/36	♀	24	33,4	86	33,5	86
	1/9/36	♀+	33	39	85	36,5	84
	1/9/36	♀	24	44,5	92	51	94
	moyennes :			41,2	88,5	43,6	89

Si l'on construit les courbes concentration-action à l'aide des moyennes de baisse maximum de la chronaxie (Fig. 23), et les courbes concentration-action avec les moyennes de baisse, en 40 minutes, de l'expression d'excitabilité (Fig. 24), on arrive à une conclusion identique dans les deux cas, à savoir que la Novocaïne est, sur le nerf moteur, sensiblement aussi active que le chlorhydrate de cocaïne.

Ainsi, que l'on s'adresse à la chronaxie ou à la mesure de l'excitabilité telle que nous la concevons, pour comparer deux anesthésiques locaux différents, le résultat est le même.

Ce fait nous paraît extrêmement important parce qu'il justifie expérimentalement les vues de J. RÉGNIER. La mesure de la chronaxie, de pratique générale extrêmement simple et qui ne nécessite pas de précautions particulières, donne le même résultat que celle d'une expression d'excitabilité valable seulement dans certains cas bien définis et que nous rendons précise au prix de complications d'appar-

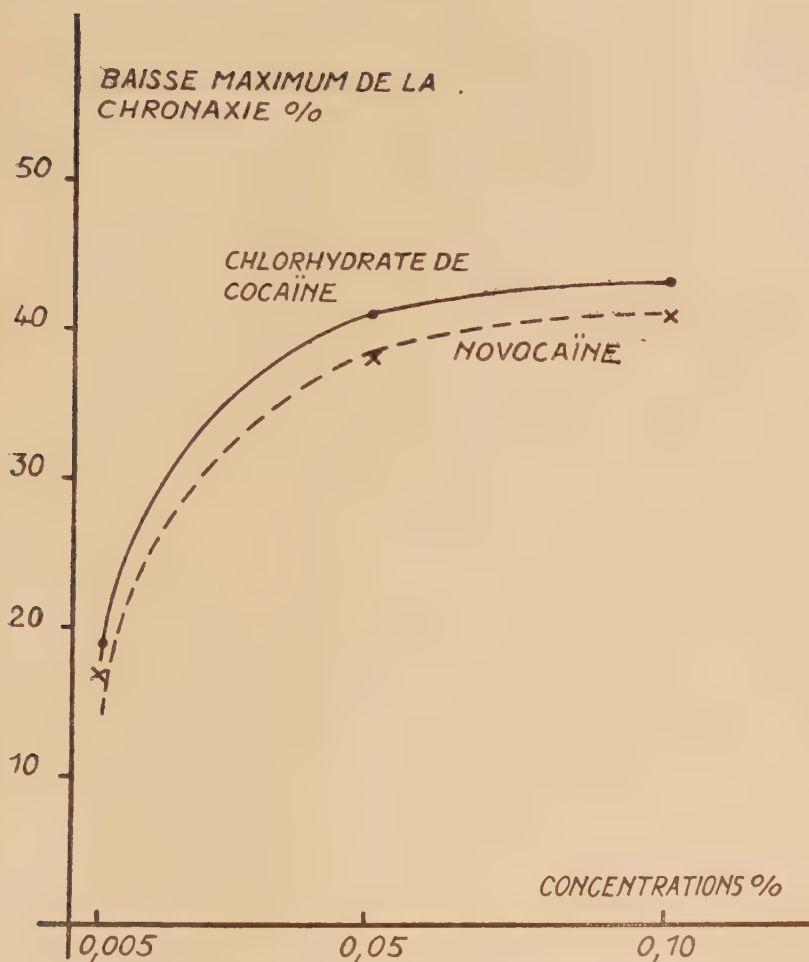


FIG. 23. — Comparaison de la cocaïne et de la Novocaïne, en cuves couplées, par la baisse maximum de chronaxie.

reillage et de soins expérimentaux qui exigent une grande minutie.

En outre, et nous anticipons sur ce qui va suivre bientôt, dans les cas où la méthode de J. RÉGNIER ne pourra s'appliquer en raison de variations irrégulières de la chronaxie, nous pourrions quand même recourir à la méthode chronaximétrique en faisant appel à l'expression d'excitabilité pour avoir un terme de comparaison quantitatif.

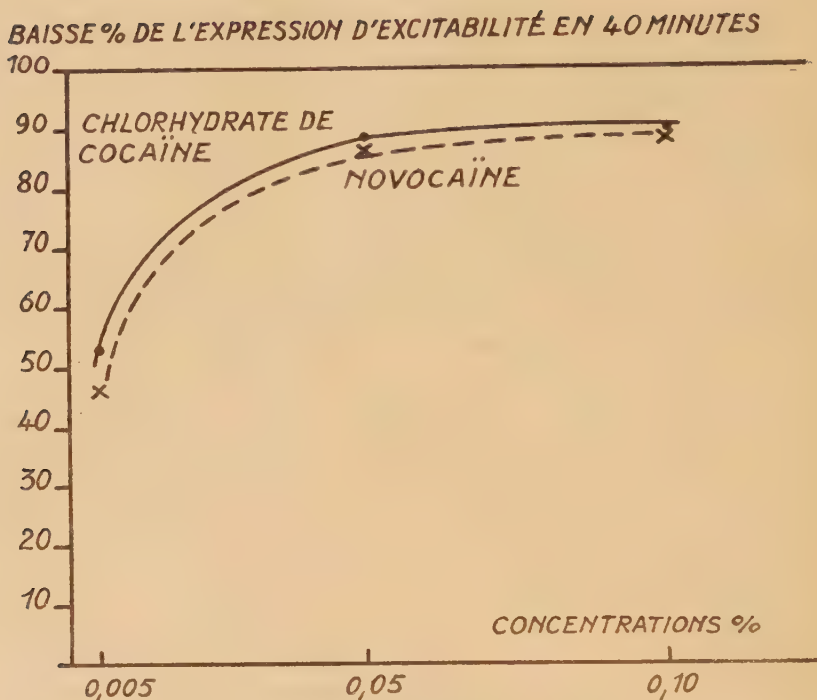


FIG. 24. — Comparaison de la cocaïne et de la Novocaïne, en cuves couplées, par la baisse de l'expression d'excitabilité en 40 minutes.

Enfin, nous voyons que l'étude simultanée, sur le tronc nerveux moteur, de la Novocaïne et du chlorhydrate de cocaïne, selon la recommandation faite par J. RÉGNIER depuis ses recherches sur ce point, montre que la première a sensiblement la même activité que la seconde.

Il nous reste à étudier maintenant un phénomène très intéressant, qui est en fait le témoin de toute narcose normale, c'est la réversibilité par lavages, c'est-à-dire le retour vers son état initial, par affusions de liquide physiologique pur, d'une préparation traitée pendant un temps assez long avec un anesthésique local.

J. RÉGNIER et B. BRIOLET (22) ont étudié cette réversibilité, avec le chlorhydrate de cocaïne, ce qui leur a permis d'observer, pour la première fois sur le nerf, semble-t-il,

des faits comparables aux « phénomènes de sortie » signalés par STRAUB (176) et que nous allons résumer :

Leur but était de voir si la réversibilité existait au même degré dans la phase de baisse de chronaxie et dans la phase de remontée de ce paramètre, pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas là (nous l'avons démontré expérimentalement) de deux actions pharmacodynamiques différentes (hyperexcitabilité puis narcose). Et voici ce qu'ils ont observé :

Si l'on procède au lavage pendant la première phase (baisse de la chronaxie) on constate une remontée régulière de ce paramètre, alors que si le lavage s'effectue pendant la seconde phase (remontée de la chronaxie) il intervient un temps supplémentaire consistant en une baisse nette précédant la remontée définitive. En somme, on assiste dans les deux cas à une variation symétrique de la chronaxie par rapport au début du lavage : par substitution du RINGER pur à la solution de chlorhydrate de cocaïne on revient vers l'état normal du nerf en passant, mais en sens inverse, par les mêmes phases. Bien que dans les expériences que B. BRIOLET a citées et qui sont très caractéristiques, l'évolution du voltage rhéobasique soit de sens contraire à celle de la chronaxie, le phénomène n'est apparu nettement, en général, qu'avec ce dernier paramètre.

J. RÉGNIER a rapproché ces faits, de ceux observés dès 1907, par W. STRAUB. Cet auteur a montré en effet que le cœur d'Aplysie, soumis à l'action prolongée de la muscarine, subit d'abord une inhibition puis, après un certain temps, un rétablissement, bien que le cœur ait été toujours au contact de la drogue ; et il a vu en outre, que si l'on procède au moment du rétablissement, au lavage de l'organe, l'action médicamenteuse inhibitrice apparaît à nouveau.

Nous avons voulu voir si nous retrouvions le même phénomène avec la Novocaïne et si l'expression d'excitabilité suivait dans ce cas la même voie que la chronaxie.

Nous avons retrouvé les mêmes faits, comme en témoignent les deux expériences ci-dessous, et nous avons constaté, au surplus, que l'expression d'excitabilité subit, bien

que moins nettement, une évolution semblable. De plus, nous avons très souvent observé dès les premières minutes du lavage une remontée de la résistance, qui ne se maintient pas longtemps toutefois, mais qui confirme, à notre avis, la baisse provoquée par l'anesthésique.

Les deux essais que nous donnons ont été faits sur les deux nerfs d'une même grenouille. A la fin de l'expérience nous avons laissé les deux nerfs baigner dans le RINGER pur pendant toute la nuit. Le lendemain matin, 19 heures après la dissection, ils étaient encore excitables et les muscles répondaient avec tonicité, montrant ainsi que le passage de l'anesthésique ne les avait nullement lésés.

Expériences du 28 juin 1937. ♀. Poids 40 gr. Température du laboratoire 19°. Sciatique droit et gauche disséqués à 15 h. 50.

1° Lavage pendant la première phase (baisse de chronaxie).

H	V	I	τ	R	E
17 h. 05	0,44	0,97	0,33	100	8,0
17 h. 15	0,44	0,97	0,34	100	7,8
17 h. 20	Novocaïne à 0,05 %.				
17 h. 30	0,48	1,23	0,33	85	5,8
17 h. 40	0,52	1,33	0,32	85	5,2
17 h. 50	0,64	1,94	0,29	70	3,3
18 h.	0,64	1,94	0,28	70	3,4
18 h. 05	Lavage avec Ringer pur.				
18 h. 10	0,48	1,30	0,28	80	6,6
18 h. 20	0,44	1,26	0,29	75	7,1
18 h. 30	0,39	1,18	0,32	70	8,0
18 h. 40	0,42	1,27	0,31	70	7,1
18 h. 50	0,39	1,18	0,32	70	8,0
19 h.	0,39	1,18	0,34	70	7,5

Le lendemain matin 29 juin 1937.

10 h. 35	0,41	1,41	0,36	60	5,9
----------	------	------	------	----	-----

2° Lavage pendant la seconde phase (remontée de chronaxie).

H	V	I	τ	R	E
17 h.	0,44	0,90	0,32	110	8,8
17 h. 10	0,44	0,90	0,30	110	9,3
17 h. 15	Novocaïne à 0,05 %.				
17 h. 25	0,48	1,17	0,23	90	8,7
17 h. 35	0,62	1,68	0,19	80	5,8
17 h. 45	0,52	1,27	0,23	90	7,5
17 h. 50	0,48	1,17	0,27	90	7,5
18 h.	Lavage avec Ringer pur.				
18 h. 05	0,58	1,76	0,22	70	5,3
18 h. 15	0,48	1,30	0,25	80	7,4
18 h. 25	0,52	1,40	0,24	80	6,6

18 h. 35	0,47	1,27	0,27	80	7,2
18 h. 45	0,52	1,40	0,26	80	6,1
18 h. 55	0,44	1,19	0,25	80	8,8
19 h. 05	0,42	1,13	0,29	80	8,5
Le lendemain matin 29 juin 1937.					
10 h. 30	0,40	1,38	0,32	60	6,8

Pour expliquer ce phénomène de sortie, nous avons donc admis avec J. RÉGNIER et B. BRIOLET (146) que la phase de baisse de chronaxie (seule caractéristique de l'action narcotique pure) correspond à une période de fixation active sur la surface cellulaire, et que la phase ultérieure de remontée de la chronaxie, correspond à une période d'entrée dans la cellule avec établissement progressif d'un équilibre entre les concentrations anesthésiques intérieures et extérieures.

Cette conception de l'établissement d'un nouvel état d'équilibre (colloïdal ?), compatible avec l'excitabilité, trouve un appui dans le fait qu'il est possible de constater avec certaines concentrations (voir notre expérience type du chlorhydrate de cocaïne) après la baisse, puis la remontée de la chronaxie, le maintien pendant des heures de ce paramètre et de l'expression d'excitabilité à une sorte de plateau, en présence même du liquide anesthésique.

De tout ceci, nous pouvons conclure que l'action de la Novocaïne est en tous points semblable à celle de la cocaïne sur le tronc nerveux moteur. Même variation de la rhéobase et de la chronaxie, de l'expression d'excitabilité et de la résistance. Réversibilité par lavages présentant les mêmes particularités et s'obtenant d'emblée même après plus d'une demi-heure d'application de concentrations 20 fois plus fortes que la dose seuil. Enfin pouvoir anesthésique relatif sensiblement égal à l'unité.

Ainsi l'anesthésique local de synthèse agit sur la fibre nerveuse motrice absolument de la même façon que l'alcaloïde naturel. En est-il de même avec les autres succédanés de la cocaïne qui ont été proposés ces dernières années ?

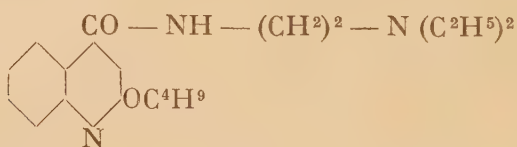
Une seule objection vraiment fondamentale a été faite, nous l'avons vu, par W. LAUBENDER et M. SAUM, au sujet de la Percaïne.

C'est donc l'étude de cet anesthésique local qui va nous occuper dans le chapitre suivant.

TROISIÈME CHAPITRE

Etude de la Percaïne. Résultats qualitatifs et quantitatifs. Réversibilité par lavages.

Alors que dans la préparation de la Novocaïne et des principaux succédanés de la cocaïne, qui sont des esters benzoïques ou aminobenzoïques d'amino-alcools, le but du chimiste était d'obtenir des anesthésiques locaux moins toxiques et de constitution plus simple que celle de l'alcaloïde naturel, mais possédant les groupements anesthésiophores, de ce dernier, l'idée qui a conduit C. MIESCHER à la découverte de la Percaïne, s'appuie sur les propriétés anesthésiques locales bien connues de la quinine et de certains de ses dérivés. La constitution chimique de la Percaïne est donc toute différente de celle des autres anesthésiques de synthèse. C'est le chlorhydrate de la diéthyléthylènediamide de l'acide α butyloxycinchoninique dont la formule est la suivante :



Principalement étudiée en Allemagne, du point de vue pharmacologique, la Percaïne, malgré une toxicité relativement grande (2 fois la cocaïne sur le chat et le chien d'après W. LAUBENDER (115) et 10 fois la Novocaïne sur la souris

d'après O. GESSNER (65) par voie intraveineuse) a tout de suite attiré l'attention par son pouvoir anesthésique de surface considérable [environ 100 fois la cocaïne sur la cornée du lapin d'après UHLMANN (181), LIPSCHITZ et LAUBENDER (121), KOCHMANN (92) et OKAZAKI (136)] et son pouvoir anesthésique de conduction assez marqué sur les fibres sensibles [10 fois la cocaïne d'après UHLMANN (181)].

Sur le nerf moteur LIPSCHITZ et LAUBENDER (121) s'appuyant sur la rapidité d'interruption de la conduction, interrogée avec des ondes d'ouverture constantes, ont trouvé, confirmant les recherches d'UHLMANN, que la Percaïne agit à pH 7,1 comme la cocaïne, mais à dose 3 fois moindre. KOCHMANN (92) la trouve 12 fois plus forte, GESSNER et NAUHEIMER (67) 8 fois plus. LAUBENDER et OST (116) désireux de la comparer à la Pantocaïne, ont vu que des solutions à 0,5 % de ces deux anesthésiques ont sensiblement la même valeur, pour des concentrations plus faibles c'est la Pantocaïne qui agit le plus vite, alors que pour des concentrations supérieures c'est le contraire. En 1933 LAUBENDER et SAUM (117) remarquent que les recherches précédentes ont toutes fait intervenir le facteur temps et que de ce fait la comparaison de la force anesthésique relative dépend de la capacité d'infiltration plus ou moins grande des corps étudiés. Pour avoir une idée exacte du pouvoir narcotique de la Percaïne sur le nerf moteur, en comparaison avec celui de la cocaïne, ils se sont donc adressés à la méthode de J. RÉGNIER. Nous avons vu en détail les recherches poursuivies avec la cocaïne. Voyons maintenant ce qu'ils ont observé avec la Percaïne.

Pour les concentrations comprises entre 0,05 et 0,30 %, le voltage rhéobasique croît d'abord lentement pour s'élever ensuite brutalement et par paliers à une valeur très grande.

Entre 0,40 et 0,60 % on observe même parfois une diminution de la rhéobase à laquelle succède une montée brutale jusqu'à l'inexcitabilité.

La chronaxie présente des variations tout aussi surprenantes. On obtient une baisse plus ou moins rapide avec la dose mais sans jamais passer par un minimum ni

atteindre de plateau, parfois même, avec les doses fortes, on constate une montée primaire de chronaxie.

Cet anesthésique présente donc un type tout particulier d'action interdisant la comparaison quantitative par la méthode de J. RÉGNIER.

On peut toutefois essayer de se rendre compte du pouvoir anesthésique relatif de la Percaïne par rapport à celui de la cocaïne, en calculant le pourcentage de baisse de la chronaxie après 90 minutes d'action pharmacodynamique. On obtient alors deux courbes, celle de la Percaïne étant irrégulière, qui montrent que cette dernière est, au mieux, environ 3 fois plus faible que la cocaïne (voir fig. 7 du travail de LAUBENDER). Ce résultat s'oppose à celui trouvé par la méthode du chariot d'induction, laquelle au même pH 6,8 donne à la Percaïne une valeur 1,7.

Dans ces conditions dit LAUBENDER, la méthode chronaximétrique, si elle est précieuse pour connaître les différents modes d'action des anesthésiques locaux, ne permet pas d'apprécier leur force d'efficacité relative *.

Nous avons donc repris l'étude de la Percaïne afin de vérifier ces anomalies et connaître les variations des données supplémentaires apportées par notre technique. Notre expérience de cet anesthésique local, étudié en solutions dans le RINGER de pH 6,8, porte sur près de 60 essais effectués depuis la concentration 0,002 % à 0,20 %.

La dose 0,002 % étant inactive sur la chronaxie, nous avons pris comme dose seuil 0,003 %. Nous donnons ci-après une expérience faite avec la concentration de 0,005 % et une autre avec la concentration 10 fois plus forte.

* On doit signaler pourtant que D. BOVER (20) a pu comparer la Percaïne au 665.F par la méthode de RÉGNIER sur le nerf sensitif non itératif (réflexe linguo-maxillaire) et E. TRABUCCHI (180) aurait recueilli des données quantitatives, par la méthode chronaximétrique sur le nerf isolé, dans l'étude de certains alcaloïdes des écorces de Téli, en comparaison avec la Percaïne.

Expérience du 16 avril 1935. ♀. Poids : 34 gr. Température du laboratoire 23°. Sciastique gauche isolé à 13 h. 30.

H	V	I	τ	R	E
16 h. 15	0,35	1,61	0,36	42	6,3
16 h. 25	0,35	1,61	0,36	42	6,3
16 h. 30	Percaïne à 0,005 %.				
16 h. 40	0,59	2,53	0,20	46	4,2
16 h. 50	0,49	2,10	0,21	46	5,8
17 h.	0,46	1,97	0,24	46	5,8
17 h. 10	0,49	2,10	0,21	46	5,8
17 h. 20	0,53	2,23	0,20	47	5,3
17 h. 30	0,56	2,36	0,22	47	4,3
17 h. 40	0,59	2,48	0,21	47	4,1
17 h. 50	0,66	2,73	0,20	48	3,5
18 h.	0,80	3,31	0,17	48	2,7

Expérience du 11 avril 1935. ♂. Poids : 32 gr. Température du laboratoire 21°. Sciastique droit isolé à 7 h. 45.

H	V	I	τ	R	E
8 h. 45	0,30	0,94	0,35	68	11,9
8 h. 55	0,30	0,94	0,35	68	11,9
9 h.	Percaïne à 0,05 %.				
9 h. 10	0,27	0,78	0,39	74	14,4
9 h. 20	0,27	0,80	0,39	72	13,8
9 h. 30	0,27	0,80	0,39	72	13,8
9 h. 40	0,30	0,90	0,38	71	11,4
9 h. 50	0,36	1,09	0,36	70	8,3
10 h.	0,46	1,39	0,30	70	6,2
10 h. 10	0,59	1,83	0,21	68	5,2
10 h. 20	0,90	2,91	0,19	65	2,4
10 h. 30	1,74	5,64	0,15	65	0,8

L'examen de ces essais, qui traduisent bien les faits généralement observés, nous permet d'apporter les conclusions suivantes :

En premier lieu, nous confirmons les observations de W. LAUBENDER et M. SAUM, que nous obtenons avec des concentrations bien plus faibles puisque le segment de nerf en expérience est certainement plus long dans notre cas : Variations irrégulières, souvent brutales de la chronaxie et de la rhéobase (volts et microampères) souvent, dès le début d'action, variation dans le même sens, de ces deux

paramètres, ce qui ne s'observe pas avec les anesthésiques étudiés auparavant, enfin impossibilité de mettre en évidence un minimum net pour la chronaxie.

En second lieu nous observons des modifications particulières de l'excitabilité se traduisant par exemple, même au début de l'action des doses relativement fortes, par une période d'hyperexcitabilité, fait qui provient d'une chute de l'intensité rhéobasique. De plus, dès le début de l'essai, nous observons souvent une augmentation de la résistance du segment nerveux, qui peut se maintenir assez longtemps et atteindre 10 à 15.000 ohms. Cette augmentation de résistance, nous l'avons vue indiscutablement dans 60 % des cas. Elle a toujours été suivie d'une baisse, apparaissant après un temps variable parfois très long. Dans les autres cas la résistance s'est maintenue à sa valeur initiale, ou bien a baissé d'emblée. Mais il y avait dans ces cas mêmes une sorte de freinage provoqué par la Percaine, car le lavage avec du RINGER pur (nous allons le voir plus loin) s'est toujours accompagné d'une chute marquée de la résistance, jamais d'une remontée. Or nous avons vu qu'avec la Novocaïne, la remontée à la suite du lavage s'observe souvent.

Nous pouvons donc dire que la Percaine agit différemment des autres anesthésiques locaux étudiés, non seulement sur la chronaxie et sur la rhéobase, mais sur l'expression d'excitabilité et surtout sur la résistance du tronc nerveux.

Pour connaître la force narcotique relative de la Percaine et de la cocaïne sur le nerf moteur, nous ne pouvions évidemment nous appuyer sur un minimum de chronaxie qui n'existe pas avec la première. Nous avons donc étudié ces deux anesthésiques en cuves couplées et calculé la baisse d'excitabilité en 40 minutes. Nos résultats quantitatifs sont donnés dans le tableau IX et exprimés par les courbes de la fig. 25.

TABLEAU IX.

Dose %	Date	Sexe	Poids en gr.	Baisse % de E en 40 minutes	
				Percaïne	Chl. de cocaïne
0,01	5/7/37	♀+	30	26,4	54
	6/7/37	♀+	32	22,6	30
	7/7/37	♀+	35	22	32
	8/7/37	♀+	35	49	64
	9/7/37	♀+	40	16,6	52
			moyennes : 27,3		46,4
0,05	29/6/37	♀	40	50	90
	30/6/37	♀	42	73	90
	1/7/37	♀+	40	32	84
	2/7/37	♀+	35	27	64
			moyennes : 45,5		82
0,10	12/7/37	♀+	30	60,5	93
	13/7/37	♀+	32	72	95
	15/7/37	♀+	30	53,5	92
	16/7/37	♀+	31	55	94
			moyennes : 60,2		93,5
0,20	19/7/37	♀+	35	100	100
	20/7/37	♀+	35	92	100
	21/7/37	♀+	30	91	100
	22/7/37	♀+	40	100	100
			moyennes : 96		100

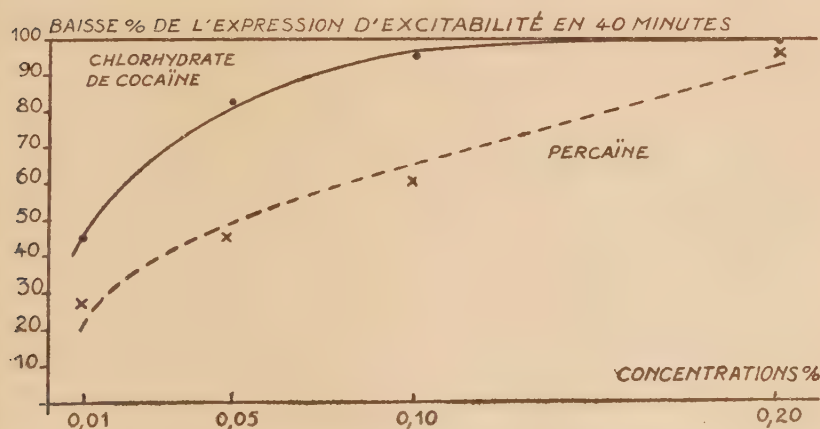


FIG. 25. — Comparaison de la cocaïne et de la Percaine en cuves couplées par la baisse de l'expression d'excitabilité en 40 minutes.

L'examen de ces courbes concentration-action montre, en premier lieu, que les processus d'activité narcotique n'obéissent pas aux mêmes lois pour les deux anesthésiques étudiés. La courbe de la Percaïne est loin d'être de forme parabolique régulière comme celle de la cocaïne. De plus nous voyons, si nous considérons plus particulièrement les doses moyennes, confirmant les chiffres apportés par W. LAUBENDER avec la seule chronaxie, que la variation de l'expression d'excitabilité dans ces conditions nous donne pour la Percaïne, sur la fibre nerveuse motrice, une valeur environ trois fois plus faible que celle de la cocaïne.

On peut nous objecter que le temps de 40 minutes, auquel nous nous arrêtons, désavantage des corps à fort pouvoir narcotique, mais à capacité d'infiltration assez lente comme le serait la Percaïne selon nombre d'auteurs. Il n'en est rien, car si nous calculons le pourcentage de baisse de l'excitabilité en 60 minutes, avec les concentrations où c'est encore possible, nous constatons là encore une nette différence en faveur de la cocaïne, ainsi que l'expriment les moyennes ci-dessous :

Dose %	Baisse de E en 60 minutes	
	Percaïne	Chl. de cocaïne
0,01	29,4	40,2
0,05	56,2	85,5
0,10	91,4	100,0

Notre résultat quantitatif ne s'accorde pas avec ceux trouvés par les méthodes utilisant les ondes d'induction, pourtant il est confirmé par les observations suivantes :

Nous avons calculé, comme l'a fait W. LAUBENDER, la baisse de chronaxie après un temps donné. Nous avons choisi arbitrairement 60 minutes au lieu de 90 minutes comme l'auteur allemand, car la distance de nos électrodes étant plus grande, la vitesse d'action narcotique est accélérée dans notre cas. Nous avons vu, dans l'étude quantitative de la cocaïne, que cette méthode de calcul peut donner des renseignements valables. Le tableau X montre avec la

cocaïne une variation régulière de la baisse de chronaxie en fonction des doses et avec la Percaïne des chiffres irréguliers toujours bien plus faibles.

TABLEAU X.

Dose %	Baisse de chronaxie en 60 minutes	
	Percaïne	Chl. de cocaïne
0,01	17,6	32,4
0,05	35,0	53,0
0,10	19,2	59,1
0,20	43,0	61,0

En outre, nous avons obtenu avec la dose 0,30 %, l'inexcitabilité totale avec la cocaïne après 30 minutes d'action en moyenne, avec la Percaïne après 42 minutes, cette méthode d'investigation (suppression de l'excitabilité) se rapprochant beaucoup de certains procédés utilisés avec le chariot d'induction.

Enfin, si nous rappelons que la dose seuil sur la chronaxie a été pour la cocaïne de 0,002 %, pour la Percaïne 0,003 %, nous avons là un ensemble de faits qui peut permettre d'affirmer que sur le nerf moteur le pouvoir narcotique de la Percaïne est plus faible que celui de la cocaïne.

Ce résultat ne préjuge évidemment en rien, pour le dérivé synthétique, de son pouvoir anesthésique de surface considérable ou de son pouvoir anesthésique de conduction sur la fibre sensitive que nous nous réservons d'étudier et qui restent des tests plus importants que la fibre motrice pour les applications pratiques. Nous pensons toutefois, en désaccord avec W. LAUBENDER sur ce point, que cette faible valeur anesthésique trouvée pour la Percaïne, sur le nerf moteur par la méthode chronaximétrique, doit être attribuée plus à la drogue qu'à la méthode.

Mais ce qui nous paraît de beaucoup le plus important de notre étude expérimentale de la Percaïne, ce sont moins les résultats quantitatifs que les conclusions auxquelles nous arrivons, à savoir : le mode d'action de la Percaïne

n'est pas qualitativement semblable à celui de la cocaïne et de ses succédanés. Cette opinion trouve un appui supplémentaire dans les expériences systématiques de lavages que nous avons poursuivies et que nous allons rapporter maintenant.

Nous avons vu combien il est facile, même après un temps d'action relativement long, d'obtenir par lavages, avec du RINGER pur, le retour du nerf, traité par la cocaïne ou la Novocaïne, vers son état initial. LIPSCHITZ et LAUBENDER (121) ont signalé qu'avec la Percaïne, même en lavant le tronc nerveux avant l'interruption de la conduction, non seulement on n'obtient pas de réversibilité immédiate, mais l'intensité d'action augmente jusqu'à l'interruption complète de la conduction. Ils s'appuient sur une expérience pour dire qu'il ne faut pas interpréter ce fait expérimental comme le résultat d'une lésion irréversible due à la Percaïne. En effet, ayant fait agir cet anesthésique sur le nerf pendant seulement 15 minutes à la concentration de 0,40 %, la conduction nerveuse est réapparue après 24 heures de lavages.

Afin de nous placer dans les conditions les plus favorables à une bonne réversibilité, nous avons traité les nerfs par des solutions de Percaïne de concentrations égales ou voisines du seuil et nous avons procédé au lavage du tronc nerveux après un temps d'action variable.

Nous avons constaté, ainsi que le montrent les deux expériences ci-dessous, que si l'on procède au lavage dans les 15 ou 20 premières minutes de l'action anesthésique, on observe un retour de l'excitabilité et de ses paramètres vers leurs valeurs de départ, mais que si on laisse cette action s'exercer plus longtemps, on n'observe plus de réversibilité mais au contraire, une accélération des processus menant à l'inexcitabilité.

Expérience du 28 février 1936. ♂. Poids : 41 gr. Température du laboratoire 18°. Sciatique gauche isolé à 15 heures.

H	V	I	τ	R	E
16 h. 10	0,41	1,42	0,43	60	4,9
16 h. 20	0,41	1,42	0,43	60	4,9
16 h. 25	Percaïne à 0,003 %.				

16 h. 35	0,36	1,16	0,45	60	6,3
16 h. 45	0,38	1,23	0,42	65	6,0
16 h. 50	Lavage avec Ringer pur.				
16 h. 55	0,38	1,31	0,45	60	5,4
17 h. 05	0,38	1,31	0,40	60	6,0
17 h. 15	0,38	1,31	0,40	60	6,0
17 h. 25	0,38	1,31	0,41	60	5,9
17 h. 35	0,38	1,31	0,40	60	6,0
17 h. 45	0,34	1,17	0,45	60	6,8
17 h. 55	0,34	1,17	0,45	60	6,8
18 h. 05	0,34	1,17	0,46	60	6,6
18 h. 15	0,34	1,17	0,45	60	6,8
18 h. 25	0,38	1,31	0,42	60	5,8
18 h. 35	0,41	1,52	0,40	55	4,9

Expérience du 16 avril 1935. ♂. Poids : 34 gr. Température du laboratoire : 21°. Sciatique droit isolé à 8 heures.

H	V	I	τ	R	E
9 h. 15	0,38	1,85	0,27	39	6,9
9 h. 25	0,38	1,85	0,27	39	6,9
9 h. 30	Percaïne à 0,005 %.				
9 h. 40	0,49	2,17	0,21	44	5,7
9 h. 50	0,46	1,97	0,20	46	7,0
10 h.	0,53	2,27	0,19	46	5,6
10 h. 10	0,53	2,27	0,20	46	5,3
10 h. 15	Lavage avec Ringer pur.				
10 h. 20	0,59	2,62	0,20	44	4,2
10 h. 30	0,63	2,79	0,20	44	3,6
10 h. 40	0,73	3,24	0,20	44	2,7
10 h. 50	0,86	3,82	0,20	44	1,9
11 h.	1,54	7,10	0,14	42	0,8
11 h. 10	1,57	7,37	0,14	41	0,8
11 h. 20	Inexcitabilité.				

Ces résultats sont en accord avec les observations faites à l'aide du chariot par W. LIPSCHITZ et W. LAUBENDER (121). On peut les rapprocher également des expériences de perfusion du cœur de lapin et de grenouille. P. FRUGONI (60), R. SANTI et B. ZWEIFEL (168), DONATELLI LÉONARDO (46) ont obtenu très difficilement la réversibilité par lavages avec le liquide physiologique pur sur des cœurs perfusés avec des solutions même très diluées de Percaïne.

Le mode de liaison de cet anesthésique avec les constituants protoplasmiques est donc tout particulier. Il semble bien plus solide que celui qui caractérise l'action des autres substances.

W. LAUBENDER lui-même, surpris par les particularités de ce corps, a cherché à expliquer son mode d'action exceptionnel par des considérations théoriques où il a fait appel aux conceptions anciennes de L. LAPICQUE. S'appuyant sur le schéma électrique du condensateur à fuite, proposé en 1907, par L. LAPICQUE et que nous avons étudié, il en a déduit que la Percaïne agirait non pas seulement comme les autres anesthésiques par une augmentation de perméabilité à la cathode, mais encore parfois, par une augmentation des propriétés de condensateur des couches limites cellulaires. Nous avons déjà suffisamment discuté avec J. RÉGNIER (157), le raisonnement et les conclusions de l'auteur allemand pour qu'il soit inutile d'y revenir ici en détail. Rappelons que nous avons opposé à cette façon de voir quelques objections dont voici le thème :

Il est un peu fallacieux d'expliquer des faits expérimentaux constatés sur le vivant par la considération d'équations construites sur des modèles inertes et déjà abandonnées, comme nous l'avons vu, par leur auteur même, parce que « théoriquement inexactes et empiriquement inutilisables ».

De plus, les rapports qui lient narcose et perméabilité sont encore trop discutés pour que l'on puisse étayer un raisonnement à l'aide d'une augmentation de perméabilité à la cathode sous l'influence de tous les anesthésiques locaux *.

Quoi qu'il en soit, disons pour terminer cette étude sur la Percaïne, que nous nous rallions à la thèse de W. LAUBENDER en ce qui concerne la mesure de la force pharmacodynamique de ce corps par le maximum de baisse de la chronaxie. Il nous paraît possible par contre, d'utiliser aussi

* Bien que la résistance que nous mesurons ne soit pas seulement la résistance de membrane à la cathode, nos résultats expérimentaux nous laissent supposer qu'il n'en est pas ainsi.

bien pour la Percaine que pour les autres anesthésiques locaux, l'évolution dans le temps de la chronaxie ainsi que celle de l'expression d'excitabilité.

Nous devons retenir en outre, que de pouvoir d'infiltration faible, mais d'action rapidement irréversible, la Percaine présente une forme d'activité pharmacodynamique qui ne suit pas les mêmes lois que celle des autres substances. Il semble que son action augmente avec les concentrations moins rapidement que celle de la cocaïne, mais que cette augmentation se prolonge pendant bien plus longtemps. Il apparaît d'autre part, que l'activité augmente bien plus vite que pour les autres substances, par l'allongement du temps de contact.

En somme, la Percaine nous apparaît comme une substance d'un type particulier. Se comporte-t-elle comme un véritable anesthésique local ? La rapide irréversibilité de son action peut faire hésiter à donner une réponse affirmative, puisque d'après E. FOURNEAU (57) un bon anesthésique local doit répondre entre autres à la qualité suivante : il ne doit pas altérer les fibres nerveuses d'une façon permanente et doit disparaître sans laisser de traces.

TROISIÈME PARTIE

PREMIER CHAPITRE

Stabilisation de l'excitabilité du tronc nerveux moteur et de ses paramètres, en milieu privé d'électrolytes.

J. RÉGNIER et R. DAVID (147) étudiant la destruction du chlorhydrate de cocaïne par la stérilisation à la chaleur et le vieillissement, avaient été amenés en 1934 (148) à chercher à stabiliser les solutions de chlorhydrate de cocaïne au pH favorable 4 par des mélanges de sels tampons. Ils observèrent que les solutions tamponnées avec le phosphate de sodium présentaient, après chauffage, un pouvoir anesthésique fort, et pourtant le pH était le même dans l'un et l'autre cas. L'acide du sel tampon joue donc un rôle important, soit sur le pouvoir anesthésique, soit sur le maintien de l'activité anesthésique après chauffage, soit sur les deux à la fois.

Ils ont alors préparé en 1935 (149), avec divers acides, toute une série de solutions de sels de cocaïne, contenant la même quantité de base et réglées au même pH 4. Ils obtinrent, sur la cornée du lapin par la technique décrite précédemment par J. RÉGNIER (144) les résultats suivants, la valeur anesthésique du chlorhydrate étant prise comme unité :

Citrate	0,2
Lactate.....	0,4
Tartrate	0,6
Sulfate.....	0,8
Phosphate.....	1
Chlorhydrate	1
Iodhydrate	1,2
Sulfocyanate.....	1,5
Formiate	2,5
Acétate.....	2,9
Salicylate.....	4
Benzoate	5
Phénylacétate	12

La série ainsi obtenue montre que la force de l'acide n'est pas seule en cause, comme le voudrait la théorie présentée par OVERTON, RUHLAND, TRONDLE et surtout O. GROS (72), car les activités anesthésiques ne s'ordonnent pas selon le degré d'hydrolyse des sels. La base anesthésique n'est donc pas la seule partie active.

En outre, les substances lipoïdiques cellulaires, comme le voudrait la théorie de MEYER et OVERTON n'interviennent pas seules puisque les sels s'ordonnent selon une série qui a été trouvée essentiellement par HOFMEISTER sur des substances albuminoïdes.

Ils concluent que l'acide, support de la base anesthésique, exerce son influence dans la période de pénétration dans la cellule ou de fixation sur la cellule et que, si l'on ne sépare pas pénétration et action, le sel d'alcaloïde agit dans son entier.

Les mêmes faits étaient retrouvés, mais sur une plus grande échelle par J. RÉGNIER, R. DELANGE et R. DAVID (150) avec la base de la Novocaïne c'est-à-dire le para-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol.

Les solutions étudiées, contenant toutes la même quantité de base (correspondant à 1 % de Novocaïne) salifiée par des acides organiques divers, étaient ajustées à peu près au même pH 5,4 et comparées à une solution à 1 % de chlorhydrate de cocaïne, sur la cornée.

Alors que les phtalate, nicotate, hippurate, camphorate,

pyruvate avaient une valeur presque nulle, les phénylbutylacétate, phénylbutyrate, phénylpropionate, undécolate et isobutyrate montraient un pouvoir anesthésique respectivement de 50,55,18,63 et 18 fois plus fort que celui du chlorhydrate.

Tenant compte de la bonne activité anesthésique, de la conservation de cette activité après chauffage et vieillissement, de la faible toxicité, de l'absence de pouvoir irritant sur les tissus et de la bonne solubilité dans l'eau, deux sels étaient retenus : le phénylpropionate β et l'isobutyrate dont la valeur clinique confirmait les propriétés pharmacodynamiques.

Il était évidemment intéressant de voir si cette variation de l'activité alcaloïdique avec le changement d'anion, fait probablement général, se retrouvait sur tous les tissus ; et l'étude sur les troncs nerveux moteurs et sensitifs découlait naturellement de ces constatations sur les terminaisons nerveuses protégées par un épithélium. C'est le travail que nous avons entrepris avec la base de la Novocaïne et nous allons exposer les résultats que nous avons obtenus sur la fibre nerveuse motrice.

Nous nous sommes heurtés d'emblée au problème suivant, à savoir que l'anion Cl présent en grande quantité dans le liquide de RINGER (liquide physiologique dépourvu de colloïdes) déplacerait les anions organiques liés à la base anesthésique locale pour donner la Novocaïne. Nous verrons plus loin que cette supposition s'est montrée exacte puisque nous avons vu que des solutions équivalentes en base de chlorhydrate et de Phénylpropionate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, étudiées en liquide de RINGER, présentaient rigoureusement le même pouvoir anesthésique.

Il nous fallait donc trouver un liquide physiologique dépourvu d'électrolytes et qui, malgré cela, maintiendrait constants pendant un temps suffisamment long pour des déterminations pharmacologiques quantitatives, l'excitabilité nerveuse et ses paramètres chronaxie et rhéobase.

Bien que les recherches de N. E. WEDENSKY (189) aient montré depuis longtemps que l'eau distillée produit sur le nerf des altérations importantes, nous avons voulu néanmoins voir par quels processus se traduisaient ces modifications sur l'excitabilité.

Pour cela, procédant comme nous le faisons précédemment avec les anesthésiques locaux, nous avons d'abord stabilisé la préparation dans le liquide de RINGER de pH = 6,8, puis nous avons fait agir sur le tronc nerveux seulement, de l'eau bidistillée de pH = 6,0 (méthode colorimétrique de Michaëlis). L'expérience suivante montre qu'il est impossible de maintenir l'irritabilité du nerf dans ces conditions.

Expérience du 2 octobre 1935. ♀. Poids : 33 gr. Température du laboratoire 15°. Sciatique gauche isolé à 10 heures.

H	V	I	τ	R	E
11 h.	0,35	1,06	0,49	70	6,5
11 h. 10	0,35	1,06	0,49	70	6,5
11 h. 15	Eau bidistillée pH = 6,0.				
11 h. 20	0,38	0,31	0,46	290	19,5
11 h. 30	0,51	0,28	0,40	445	17,9
11 h. 40	0,64	0,29	0,36	530	15,6
11 h. 50	0,80	0,33	0,34	600	11,3
12 h.	Inexcitable			635	0

On observe une baisse de chronaxie, une élévation du voltage rhéobasique et une baisse de l'intensité rhéobasique, cette dernière due à une augmentation considérable de la résistance de la préparation. De ce fait, l'expression d'excitabilité atteint une grande valeur relative* puis baisse et s'annule brutalement.

Cette augmentation de résistance n'est pas seulement due

* Il faut remarquer que cette variation de l'expression d'excitabilité nous est donnée par la considération de l'énergie réellement dépensée entre les électrodes. Le calcul de l'expression de H. LASSALLE $\frac{1}{\sqrt{2\tau}}$, qui s'appuie sur l'énergie dépensée dans tout le circuit d'excitation, conduit à la conclusion inverse. Ceci souligne l'importance qu'il faut attacher à la variation de la résistance du tronc nerveux.

à l'accroissement des résistances de contact nerf-électrodes par interposition d'un liquide de conductivité bien plus faible que celle du RINGER, car elle est progressive et suit vraisemblablement l'élimination de plus en plus complète avec le temps des électrolytes du tissu.

Notre boîte de résistances ne nous donnant au total que 200.000 ohms, nous avons obtenu la valeur approchée de la résistance du nerf par calcul ($R = \frac{1}{4} \left(\frac{V}{I} - 49 \right)$) après étalonnage du galvanomètre, comme nous l'avons indiqué dans le premier chapitre.

Certes, les déviations du spot pour les résistances très grandes sont de peu d'amplitude mais il est possible, nous en avons parlé en son temps, d'arriver à une bonne approximation. Il y aurait tout intérêt dans ce cas à utiliser un galvanomètre de sensibilité plus grande et une boîte de résistances de marge plus étendue, d'autant mieux que l'on n'est point gêné, en mettant la préparation en circuit, par le courant de polarisation qui est alors extrêmement faible.

Nous avons ensuite étudié l'action de solutions aqueuses d'urée, de saccharose et de glucose isotoniques au sang de grenouille.

D'après A. DOGNON (*Précis de Physico-chimie biologique et Médicale*, Masson 1929, p. 29) le Δ du sang de grenouille est 0°,46. En appliquant la loi de Raoult nous trouvons donc :

$$\text{pour l'urée } \frac{60 \times 0,46}{18,5} = 14,9 \text{ ‰}$$

$$\text{pour le saccharose } \frac{342 \times 0,46}{18,5} = 85 \text{ ‰}$$

$$\text{pour le glucose } \frac{180 \times 0,46}{18,5} = 44,7 \text{ ‰}$$

Les solutions préparées à ces concentrations ont toutes le pH de l'eau distillée utilisée (6,0).

Les expériences ci-dessous montrent que les faits observés dès les premières minutes d'action sont communs aux trois solutions et semblables à ceux constatés avec l'eau dis-

tillée, avec cette différence toutefois que l'isotonie permet de conserver très longtemps l'irritabilité de la préparation.

Le nerf soumis à l'influence de l'urée présente une variation régulière (baisse de l'excitabilité et de la chronaxie suivie d'une remontée, variation inverse de la rhéobase) qui paraît indiquer l'intervention, non seulement du manque d'électrolytes, mais d'une faible action toxique.

Expérience du 23 mars 1936. ♀. Poids : 49 gr. Température du laboratoire : 20°. Sciatique gauche isolé à 15 h. 45.

H	V	I	τ	R	E
16 h. 45	0,62	1,88	0,33	70	3,0
16 h. 55	0,65	1,97	0,32	70	2,9
17 h. 05	0,62	1,88	0,32	70	3,1
17 h. 10	Solution aqueuse d'urée à 14,9 ‰, pH = 6,0.				
17 h. 20	0,84	0,41	0,24	500	12,4
17 h. 30	1,02	0,41	0,22	600	11,3
17 h. 40	1,14	0,41	0,20	680	10,9
17 h. 50	1,20	0,46	0,19	680	9,2
18 h.	1,22	0,43	0,19	700	10,1
18 h. 10	1,12	0,38	0,21	720	11,5
18 h. 20	1,07	0,35	0,22	750	12,4

R. BONNET (18) étudiant en 1934 l'action neuro-musculaire des amides et des sels ammoniacaux admet que l'urée est sans action sur le nerf. Mais il a expérimenté avec ce corps en solution dans le RINGER et de plus, ayant déterminé la chronaxie au départ, ne l'a mesurée qu'après une heure d'action. Or, en admettant que se soit produit dans ce cas, le processus toxique que nous signalons, il est permis d'admettre qu'après avoir baissé, la chronaxie était revenue au bout d'une heure à proximité de sa valeur de départ, d'où la conclusion de l'auteur.

Les préparations soumises à l'action du saccharose et du glucose présentent assez rapidement (dix à vingt minutes) une stabilisation nette de leurs paramètres qui se maintient, particulièrement pour le glucose, comme nous allons le voir bientôt, pendant 4 à 6 heures, durée très suffisante pour une étude pharmacodynamique quantitative.

Expérience du 7 mai 1936. ♀. Poids : 35 gr. Température du laboratoire : 18°. Sciatique droit isolé à 7 h. 30.

H	V	I	τ	R	E
8 h. 30	0,38	0,77	0,40	110	9,6
8 h. 40	0,38	0,77	0,40	110	9,6
8 h. 45	Solution aqueuse de saccharose à 85 ‰, pH = 6,0.				
8 h. 55	0,45	0,20	0,35	550	32,0
9 h. 05	0,60	0,17	0,32	850	32,0
9 h. 15	0,70	0,17	0,29	1.000	30,0
9 h. 25	0,72	0,17	0,27	1.000	32,0
9 h. 35	0,75	0,17	0,28	1.100	28,0
9 h. 45	0,75	0,17	0,28	1.100	28,0

Expérience du 7 octobre 1935. ♀. Poids : 32 gr. Température du laboratoire : 19°. Sciatique droit isolé à 15 h. 30.

H	V	I	τ	R	E
16 h. 30	0,38	1,23	0,52	65	4,9
16 h. 40	0,38	1,23	0,52	65	4,9
16 h. 45	Solution aqueuse de glucose à 44,7 ‰, pH = 6,0.				
16 h. 50	0,60	0,69	0,36	205	7,1
17 h.	0,86	0,42	0,29	500	9,8
17 h. 10	0,86	0,37	0,28	565	11,5
17 h. 20	0,89	0,37	0,27	585	11,5
17 h. 30	0,86	0,35	0,28	600	12,1
17 h. 40	0,94	0,37	0,27	615	11,0
17 h. 50	0,94	0,37	0,28	615	10,6

Il ne paraît pas y avoir lésion du tissu car si l'on traite à nouveau la préparation par le liquide de RINGER, elle retrouve sensiblement son excitabilité initiale.

Ces observations sont faciles à concilier avec les résultats obtenus en 1909 par L. FANDARD (53). Cet auteur expérimentant avec le chariot d'induction sur la conductibilité du tronc nerveux moteur (les électrodes d'excitation sont en amont de la partie traitée par une solution de saccharose), conclut à une perte d'excitabilité puisque la distance des bobines diminue peu à peu. Toutefois après vingt heures de lavage avec la solution sucrée le nerf est encore excitable. Nous savons (voir l'allure de notre voltage rhéobasique) que cette variation dans la distance des bobines est due à l'augmentation très grande de la résistance et que

l'intensité du courant qui traverse la préparation diminue tellement qu'elle entraîne, contrairement à ce que l'on avait pu penser, une élévation de l'excitabilité.

Les essais de L. FANDARD montrent, en accord avec nos constatations, une stabilisation convenable pendant près de 5 heures, du seuil d'ouverture, pour certaines expériences, et un retour vers l'excitabilité normale si l'on traite à nouveau la préparation par une solution saline équilibrée.

Enfin si nous comparons, dans nos essais, les valeurs de la résistance qui caractérisent les deux périodes de stabilisation, la première en solution de RINGER, la seconde en solutions isotoniques sans électrolytes, on voit que la résistance du nerf est toujours environ dix fois plus grande dans la seconde période que dans la première. Ceci nous permet de penser que le nerf, même dialysé par un liquide non conducteur, conserve encore après un certain temps, le dixième environ des électrolytes qu'il contenait à l'état normal. Cette hypothèse d'une certaine imperméabilité des nerfs pour les sels a d'ailleurs été émise par NETTER (134) qui a constaté, lui aussi, que le sciatique de la grenouille garde une partie assez considérable de sa conductibilité même après un long séjour dans une solution isotonique d'une substance non conductrice.

Quoi qu'il en soit, de l'ensemble de nos expériences poursuivies avec les solutions sucrées, il nous est apparu que les stabilisations étaient plus régulières avec la solution de glucose à 44,7 ‰.

Pour effectuer nos essais pharmacodynamiques, nous avons fixé, après quelques tâtonnements, le mode opératoire suivant :

La préparation sciatique-gastrocnémien est disséquée en l'humectant avec la solution glucosée. Aussitôt isolée, elle est installée dans la chambre d'excitation, le muscle repose sur un coton imbibé de RINGER, le nerf baignant dans la solution glucosée, la séparation entre les deux compartiments est faite avec du mortier au kaolin-glucose isotonique. On laisse ainsi la préparation reposer une heure, ensuite on commence les mesures de 10 en 10 minutes.

Nous donnons ci-dessous une expérience, effectuée dans ces conditions, et qui montre une stabilisation suffisante de l'excitabilité et de ses paramètres, chronaxie et intensité rhéobasique.

Expérience du 26 avril 1936. ♀+. Poids : 38 gr. Température du laboratoire : 17°. Sciatique gauche isolé à 14 heures.

H	V	I	τ	R	E
15 h. 05	0,85	0,30	0,25	700	15,9
15 h. 15	0,95	0,30	0,23	770	15,7
15 h. 25	0,99	0,30	0,23	810	14,9
15 h. 35	1,05	0,30	0,21	860	15,3
15 h. 45	1,05	0,30	0,21	860	15,3
15 h. 55	1,07	0,30	0,22	880	14,3
16 h. 05	1,09	0,30	0,22	895	14,1
16 h. 15	1,15	0,30	0,21	950	14,0
16 h. 25	1,19	0,30	0,21	955	13,9
16 h. 45	1,21	0,30	0,21	1.000	13,2
17 h. 05	1,19	0,27	0,21	1.100	14,8
17 h. 25	1,12	0,25	0,23	1.100	15,8
17 h. 45	1,12	0,25	0,23	1.100	15,8
18 h. 15	1,16	0,26	0,23	1.100	14,6
18 h. 45	1,10	0,25	0,23	1.100	15,8
19 h. 15	0,90	0,20	0,28	1.100	20,2
20 h. 05	1,44	0,32	0,28	1.100	8,0

Les stabilisations ne sont jamais aussi parfaites et l'excitabilité du nerf ne se maintient pas aussi longtemps qu'en liquide de RINGER, elle diminue en général après 4 à 6 heures de dialyse. En outre la préparation montre une certaine « paresse » et s'habitue beaucoup plus qu'en liquide conducteur, aux stimuli trop rapprochés et insuffisamment différenciés. Il faut donc éviter de stimuler à répétition et individualiser les excitations, en procédant par sauts suffisamment espacés, quitte à parfaire ensuite le seuil dans la zone qui sépare le voltage inefficace du voltage trouvé.

En conclusion, il est possible de maintenir constante pendant un temps assez long l'excitabilité du tronc ner-

veux moteur en milieu privé d'électrolytes. Cette stabilisation est particulièrement convenable à une étude pharmacodynamique quantitative avec la solution glucosée isotonique. Nous allons donc pouvoir étudier, sur la fibre nerveuse, l'influence qu'exerce l'anion sur l'activité narcotique des bases anesthésiques locales, sans craindre de déplacer cet anion par ceux des sels minéraux contenus dans le liquide de RINGER.

DEUXIÈME CHAPITRE

**Action de la Novocaïne, sur le nerf moteur,
en milieu glucosé isotonique.**

**Comparaison du Chlorhydrate
et du Phénylpropionate de para-aminobenzoyl-
diéthylaminoéthanol.**

Résistance à la chaleur et au vieillissement.

**Comparaison du Chlorhydrate et du Citrate
de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol.**

Avant de passer à l'étude de l'influence qu'exerce l'acide qui salifie la base alcaloïdique sur le pouvoir anesthésique du para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, il nous a paru intéressant de comparer sur le nerf moteur, du point de vue qualitatif et du point de vue quantitatif, l'action de la Novocaïne (chlorhydrate de cette base) en milieu glucosé isotonique, à celle qu'elle exerce sur le même organe, en liquide de RINGER.

En solution glucosée à 44,7 ‰, la préparation étant stabilisée comme nous venons de l'indiquer dans le chapitre précédent, les résultats obtenus, même au point de vue qualitatif, ont été variables selon les concentrations. Si à toutes les doses on observe une baisse d'excitabilité, une diminution de la résistance (très élevée au départ, rappelons-le, en raison de l'absence d'électrolytes) et une augmentation de l'intensité rhéobasique, les variations de la chronaxie et du voltage rhéobasique varient selon que l'on a affaire à des concentrations faibles ou fortes. En dessous

de 0,10 % pour les grenouilles d'hiver, sur lesquelles nous avons expérimenté, le voltage rhéobasique monte et la chronaxie baisse ; au-dessus de 0,10 %, on observe d'emblée une baisse de voltage et un maintien à peu près régulier de la chronaxie à sa valeur initiale ou parfois même une montée. Cette baisse de voltage rhéobasique paraît liée au fait que la diminution de la résistance est très grande pour ces fortes concentrations, d'où il résulte quand même une élévation de l'intensité rhéobasique. Les phénomènes irréguliers ainsi constatés sont évidemment liés entre eux et peuvent être attribués à l'apport dans un milieu privé d'électrolytes, d'une certaine quantité de l'ion diffusible Cl. Tels qu'ils sont, ils nous interdisent cependant d'utiliser uniquement la variation de la chronaxie pour les comparaisons quantitatives.

Pour nous rendre compte des différences d'activité narcotique de la Novocaïne, en milieu glucosé isotonique et en liquide de RINGER, nous avons procédé deux à deux à plusieurs expériences, un sciatique étant traité par la solution glucosée de pH = 6,0, l'autre nerf du même animal par le liquide de RINGER de pH = 6,8. Nous avons choisi la dose de 0,04 % qui, en glucose comme en RINGER, nous donne une baisse de la chronaxie. L'essai type ci-dessous résume les observations ainsi faites.

Expérience du 11 décembre 1935. ♀+. Poids : 42 gr. Température du laboratoire 16°. Sciatique droit et gauche isolés à 16 h. 15.

H	V	I	τ	R	E	V	I	τ	R	E
17,15	0,67	2,04	0,45	70	1,9					
17,20						1,02	0,30	0,36	900	8,6
17,25	0,67	2,04	0,45	70	1,9					
17,30	Novocaïne 0,04% Ringer pH=6,8					1,22	0,30	0,35	1.000	8,0
17,35						Novocaïne 0,04 % gluc. pH=6,0				
17,40	0,92	2,92	0,38	66	1,2					
17,45						1,22	0,30	0,36	1.000	7,7
17,50	1,22	4,01	0,34	64	0,7					
17,55						1,27	0,33	0,33	950	7,3
18	1,40	4,66	0,32	63	0,6					
18,05						1,36	0,37	0,32	900	6,3
18,10	1,46	4,92	0,31	62	0,5					
18,15						1,38	0,42	0,34	800	5,2
18,20	1,52	5,26	0,32	60	0,5					
18,25						1,58	0,50	0,33	775	3,9

Lorsque la dose est assez faible pour provoquer une baisse de la chronaxie en milieu glucosé isotonique, l'évolution de ce paramètre est semblable à celle qu'on observe en liquide de RINGER et passe par un minimum après 30 à 40 minutes d'action. Nous sommes donc fondés, là encore, à utiliser pour les comparaisons quantitatives la baisse de l'expression d'excitabilité après 40 minutes de l'action pharmacodynamique.

Ainsi, dans l'expérience ci-dessus, la même quantité de Novocaïne provoque une baisse maximum de la chronaxie de 31 % en liquide de RINGER et de 8,5 % en glucose isotonique, et l'excitabilité baisse en 40 minutes de 73 % dans le premier cas et de 35 % dans le second. L'action de l'anesthésique est donc beaucoup moins intense en milieu non conducteur (les différences sont telles que l'influence du pH ne peut être invoquée), ce qui laisse à penser, si l'on ne sépare pas pénétration et action, que la solution sucrée diminue la perméabilité, pour l'alcaloïde, du tissu en expérience. Cette explication a d'ailleurs été formulée depuis longtemps par LOEB (123) qui a observé que la paralysie, par le chlorure de potassium, du cœur de l'embryon d'œuf de *Fundulus heteroclitus*, est très retardée si l'on fait précéder l'expérience d'une immersion prolongée dans des solutions de substances non conductrices comme le saccharose, le glucose ou l'urée. Elle s'accorde en outre avec les faits signalés sur les globules rouges par RHODE (162) selon lequel le sucre de canne exerce une action inhibitrice sur l'hémolyse provoquée par la morphine et les sels d'ammonium, par HÖBER et MEMMESHEIMER (82), HIRUMA (80) et TANAKA (179) selon lesquels une série de colorants vitaux basiques se fixent plus faiblement sur les hématies en présence de substances non conductrices.

L'augmentation de la résistance du segment nerveux traité par une solution privée d'électrolytes, est donc due non seulement à l'élimination des $9/10^{\text{es}}$ de ses sels, mais encore à une diminution de la perméabilité des membranes cellulaires.

Quoi qu'il en soit, pour étudier sur la fibre motrice, en

milieu glucosé isotonique, l'influence qu'exerce l'acide qui salifie la base anesthésique locale sur le pouvoir narcotique du para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, nous nous sommes arrêtés à deux sels, que nous avons comparés à la Novocaïne, en solutions équivalentes en base, par la méthode des cuves couplées. Le premier sel choisi a été le phénylpropionate, dont l'activité sur la cornée du lapin est 18 fois plus grande que celle du chlorhydrate et dont la stabilité à la stérilisation par la chaleur et au vieillissement est excellente. C'est le type même du sel, qui selon la théorie de J. RÉGNIER, entre rapidement dans la cellule. Le second sel choisi a été le citrate, comme type de sel pénétrant difficilement puisque sa valeur anesthésique sur la cornée est 2 fois plus faible que celle du chlorhydrate.

Nous n'avons pu prendre comme test quantitatif uniquement la variation de la chronaxie puisque, comme nous venons de le voir, le chlorhydrate ne provoque de baisse de ce paramètre qu'avec les doses faibles. Nous nous sommes donc appuyés sur la baisse de l'expression de l'excitabilité en 40 minutes, baisse qui nous a permis d'exprimer quantitativement les différences que l'apparition plus ou moins rapide de l'inexcitabilité rendait manifestes.

Nous avons commencé notre étude par la comparaison du phénylpropionate et du chlorhydrate. Pour cela, nous avons préparé à concentrations diverses, des solutions équivalentes en base et réglées à même pH, que nous avons ensuite glucosées à la dose de 44,7 ‰. Par exemple, pour préparer une solution M/200 de chlorhydrate (poids moléculaire = 272), nous avons pesé 0 gr. 136 de sel et complété à 100 cm³ avec de l'eau distillée. Nous avons mesuré le pH par la méthode de Michaëlis et trouvé sensiblement 6,0.

Pour préparer une solution M/200 de phénylpropionate nous avons pesé 0 gr. 118 de base para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol (poids moléculaire = 236) et la quantité équimoléculaire d'acide phénylpropionique (poids moléculaire = 150), c'est-à-dire 0 gr. 075. Le tout était versé dans une fiole jaugée de 100 cm³ en Pyrex avec environ 40 cm³ d'eau. On chauffait au bain-marie, vers 70° en agitant. Après

dissolution complète et refroidissement, on complétait à 100 cm³ avec de l'eau distillée. Ensuite le pH (6,4) étant un peu plus élevé que celui de la solution de chlorhydrate, on ajustait à pH voisin de 6,0 en ajoutant de l'acide phénylpropionique petit cristal par petit cristal. Finalement on pesait dans deux fioles jaugées de 50 cm³, 2 gr. 235 de glucose et complétait à 50 cm³ respectivement avec la solution titrée de chaque sel.

La supériorité du phénylpropionate sur le chlorhydrate nous est apparue tout de suite, par le fait que nous obtenions pour le premier l'inexcitabilité de la préparation avec des concentrations pour lesquelles on était encore loin de l'obtenir pour le second. D'autre part, l'action du phénylpropionate s'est montrée bien plus régulière et semblable à toutes concentrations. A savoir, baisse importante de l'excitabilité, baisse plus faible de la résistance qu'avec le chlorhydrate (ce qui s'explique par la présence d'un ion moins diffusible) montée du voltage et de l'intensité rhéobasique, baisse régulière de la chronaxie, plus grande que celle donnée par le chlorhydrate aux faibles doses correspondantes. Nous donnons ci-dessous deux expériences qui concrétisent bien nos observations. L'une est faite à la concentration M/200 (dose forte pour le chlorhydrate), l'autre à la concentration M/400 (dose faible pour le chlorhydrate, donnant une baisse de chronaxie).

Expérience du 27 mars 1936. ♀. Poids : 37 gr. Température du laboratoire : 20°. Sciatiques droit et gauche isolés à 15 heures.

H	V	I	τ	R	E	V	I	τ	R	E
16,20	1,38	0,40	0,26	850	7,1					
16,25						1,38	0,34	0,26	1.000	8,3
16,30	1,38	0,40	0,26	850	7,1					
16,35	Phénylpropionate M/200 pH 6,0					1,38	0,34	0,26	1.000	8,3
16,40						Chlorhydrate M/200 pH = 6,0.				
16,45	1,71	0,70	0,24	600	3,5					
16,50						1,17	0,52	0,28	550	6,0
16,55	2,10	0,86	0,24	600	2,4					
17						1,22	0,57	0,27	525	5,4
17,05	2,45	1,00	0,25	600	1,7					
17,10						1,35	0,63	0,26	525	4,6
17,15	2,85	1,20	0,27	580	1,1					
17,20						1,35	0,66	0,27	500	4,3
17,25	Inexcitabilité									
17,30						1,35	0,66	0,27	500	4,3

Expérience du 19 novembre 1935. ♀. Poids : 35 gr. Température du laboratoire : 17°. Sciatiques droit et gauche isolés à 9 heures.

H	V	I	τ	R	E	V	I	τ	R	E
10	1,00	0,27	0,33	900	11,5					
10,05						1,08	0,35	0,30	750	9,1
10,10	1,00	0,27	0,33	900	11,5					
10,15	Phénylpropionate M/400pH6,0					1,08	0,35	0,30	750	9,1
10,20						Chlorhydrate M/400 pH 6,0				
10,25	1,13	0,33	0,30	850	9,0					
10,30						1,08	0,41	0,29	650	7,9
10,35	1,18	0,34	0,29	850	8,7					
10,40						1,08	0,43	0,28	620	7,8
10,45	1,36	0,47	0,27	700	6,0					
10,50						1,23	0,48	0,27	620	6,5
10,55	1,54	0,54	0,25	700	4,9					
11						1,28	0,51	0,26	615	6,0
11,05	1,70	0,60	0,24	700	4,1					
11,10						1,28	0,51	0,26	615	6,0
11,15	1,70	0,60	0,26	700	3,8					
11,20						1,34	0,53	0,28	615	5,2

Remarquer dans ce cas la baisse maximum de chronaxie, 27,3 % pour le Phénylpropionate, 13,3 % pour le Chlorhydrate.

Le tableau XI exprime les moyennes, calculées à l'aide d'une trentaine d'expériences pour chaque sel, des pourcentages de baisse de l'expression d'excitabilité en 40 minutes, en fonction des quantités équivalentes en base.

TABLEAU XI.

Concentrations moléculaires des solutions étudiées	Poids % de paraaminobenzoyl- diéthylamino- éthanol	Baisse % de l'excitabilité en 40'	
		Chlorhydrate	Phénylpropionate
M/900	0,026	16	43
M/400	0,060	28	62
M/200	0,118	45	80
M/50	0,470	70	100
M/10	2,36	90	Inexcitabilité

On y voit une supériorité manifeste du phénylpropionate sur le chlorhydrate que l'on peut formuler quantitative-

ment en se reportant aux courbes concentration-action tracées à l'aide de ces chiffres (Fig. 26). Ces courbes, d'allure parabolique, sont très régulières aussi bien pour l'un que pour l'autre sel.

De leur comparaison on déduit, facilement, que le para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol est, sur le nerf moteur, dans les conditions de nos essais, cinq à sept fois plus actif à l'état de phénylpropionate qu'à l'état de chlorhydrate.

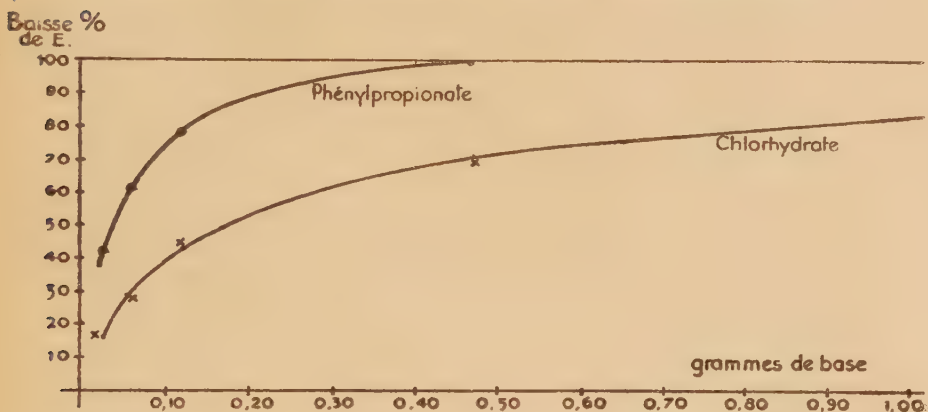


FIG. 26. — Comparaison du phénylpropionate au chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, par la baisse de l'expression d'excitabilité en 40 minutes.

Ainsi nous retrouvons sur le cylindraxe protégé par du tissu conjonctif et la myéline, ce qui a été constaté sur les terminaisons nerveuses protégées par un épithélium.

Le phénylpropionate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol étant susceptible d'utilisations cliniques, en raison de sa faible toxicité relative, nous avons voulu voir comment la base anesthésique locale supportait la stérilisation par la chaleur et le vieillissement. Sur la cornée du lapin, le sel montre le même pouvoir anesthésique avant et après stérilisation à 110° pendant 15 minutes, et conserve son activité au delà de 6 et 8 mois après sa préparation.

Pour étudier l'influence de la stérilisation nous avons comparé la force anesthésique de solutions équimoléculaires.

lares de phénylpropionate et de chlorhydrate avant et après chauffage. Soucieux que nous étions surtout d'avoir des renseignements relatifs à la conservation de la base, support de la propriété anesthésique, renseignements que nous désirions aussi précis que possible, nous avons utilisé comme solution physiologique le liquide de RINGER de $\text{pH} = 6,8$ et nous nous sommes appuyé, non seulement sur la variation de l'expression de l'excitabilité, mais aussi sur la variation de la chronaxie qu'il était possible de suivre dans ces conditions. Pour cela, nous plaçant dans le cas d'utilisation pratique, nous avons préparé des solutions M/10 de chacun des deux sels dans l'eau distillée ($\text{pH} = 5,6$), sans prendre soin de les ajuster au même pH . Pour chaque sel, une partie de la solution M/10 a été stérilisée soit à 100° 1/2 heure, soit à 120° 1/4 d'heure, soit par 3 chauffages à 70° , d'une demi-heure chacun, à 24 heures d'intervalle (tyndallisation). Enfin, nous avons préparé d'une part avec la solution M/10 chauffée, d'autre part avec la solution M/10 fraîche, des solutions M/200 en RINGER, ce sont ces solutions M/200 de pH voisin de 6,8, provenant d'un côté, d'une solution M/10 stérilisée, de l'autre, d'une solution M/10 non stérilisée, qui ont été étudiées comparativement, l'une sur le sciatique droit, l'autre sur le sciatique gauche et en même temps.

Le tableau XII montre la variation du pH de solutions M/10 sous l'influence du chauffage (échelle de Michaëlis) et les moyennes de baisse maximum % de la chronaxie et de baisse % de l'expression d'excitabilité en 40 minutes, obtenues à l'aide de nombreux essais avec ces solutions M/200 en RINGER.

L'examen de ces résultats montre, au premier abord, une très grande régularité dans les valeurs des moyennes obtenues, ce qui confirme la bonne précision physiologique de la méthode. On voit ensuite, qu'en liquide de RINGER, solution exempte de colloïdes, très riche en ions Cl, il y a déplacement de l'acide phénylpropionique d'où résulte l'égalisation du pouvoir anesthésique des deux sels. Enfin, si pour l'un et pour l'autre sel, le pH des solutions M/10 baisse dans des pro-

TABLEAU XII.

Etat des solutions M/10	Variations du pH des sol. M/10		Chlorhydrate M/200				Phénylpropionate M/200			
			Baisse max. % de τ		Baisse de E %		Baisse max. % de τ		Baisse de E %	
	Chlorhy- drate	Phényl- propio- nate	Frais	Ster	Frais	Ster	Frais	Ster	Frais	Ster
Fraîches	5,8	6,8	33,8		84,0		33,1		86,4	
Tyndallisées $3 \times 70^\circ$ 1/2 heure.....	5,2	6,2	30	30	82	78	35	35,5	87	87,5
Stérilisées 100° 1/2 heure	4,7	5,7	33,2	33	89	85	34,1	34,4	87	85
Stérilisées 120° 1/4 heure	4,5	5,4	35,4	28,6	83	72	32,9	34	86	84

portions équivalentes en fonction de l'intensité du chauffage, leur pouvoir anesthésique par rapport aux solutions fraîches équimoléculaires est conservé, sauf pour le chlorhydrate à haute température. A 120° , pour ce dernier sel, la baisse moyenne de chronaxie et d'excitabilité donnée par la solution stérilisée est plus faible que pour la solution fraîche. Ce fait peut s'expliquer par une décomposition partielle de la base, due à l'acide fort mis en liberté par hydrolyse du sel. Il s'accorde avec les observations, non publiées, faites par FOURAULT * sur la cornée du lapin, et les constatations strictement chimiques de CHÉRAMY (35). Pour mesurer cette diminution d'activité, nous avons cherché quelle était la concentration de la solution fraîche d'activité égale à la solution M/200 stérilisée à 120° 1/4 d'heure. Nous avons trouvé M/250 ayant obtenu, baisse maximum de chronaxie = 29 % pour la solution stérilisée M/200, et 32 % pour la solution fraîche M/250, baisse d'excitabilité 82,5 % dans les deux cas. Nous évaluons donc la diminution d'activité à environ 20, 25 %.

Pour étudier l'influence du vieillissement, nous avons

* Thèse Doctorat Pharmacie. Paris, 1938.

préparé une solution M/200 en liquide de RINGER, à partir d'une solution de phénylpropionate à 5 % en eau distillée, stérilisée, conservée en ampoules pendant 6 mois. Nous avons comparé le pouvoir anesthésique de cette solution M/200 avec celui d'une solution fraîche de même titre. Nous avons trouvé comme baisse maximum moyenne de chronaxie : 29,7 % pour la solution vieillie de 6 mois et 28,5 % pour la solution fraîche, comme baisse d'excitabilité 87 % dans le premier cas et 87,7 % dans le second.

Nous pouvons donc conclure de cette étude que le para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol résiste bien sous forme de phénylpropionate, à la stérilisation par la chaleur et à un vieillissement assez prolongé.

L'exaltation, par le changement d'anion, du pouvoir anesthésique de la base de la Novocaïne, étant confirmée sur le nerf moteur, en milieu privé d'électrolytes, avec l'acide phénylpropionique, il nous restait à étudier, dans les mêmes conditions, l'activité d'un sel préparé avec un acide diminuant le pouvoir anesthésique de la même base. Nous avons donc comparé le citrate au chlorhydrate, comme nous l'avions fait pour le phénylpropionate, en solutions équivalentes en base, au même pH. Par exemple, pour préparer une solution M/500 de citrate, nous avons introduit dans une fiole jaugée de 100 cm³ en Pyrex 0 gr. 047 de base, 0 gr. 014 d'acide citrique (acide trivalent, poids moléculaire = 210) et environ 40 cm³ d'eau. Après dissolution complète par chauffage au bain-marie 70° en agitant, nous avons complété à 100 cm³ après refroidissement. Puis nous avons ajusté au pH de la solution de chlorhydrate correspondante (6,0), par addition méthodique d'acide citrique. Nous avons ensuite glucosé au taux de 44,7 ‰ et fait agir nos solutions sur le nerf stabilisé en eau glucosée isotonique.

Dans l'ensemble le citrate nous a donné, avec des doses relativement fortes, les mêmes phénomènes que ceux provoqués par le chlorhydrate à des concentrations bien plus faibles. A la dose M/1000, comme le montre l'expérience suivante, l'action a été très faible, se traduisant par des

modifications négligeables (étant données les conditions dans lesquelles nous opérons) des diverses déterminations expérimentales. Il en résulte des variations légères de l'expression d'excitabilité, pouvant se faire dans un sens ou dans l'autre, comme on l'observe dans les expériences de stabilisation en solution glucosée pure. Avec M/100 et M/500 nous avons constaté, pour les grenouilles de printemps sur lesquelles nous expérimentions, une montée du voltage et de l'intensité rhéobasiques, une baisse irrégulière de chronaxie, une baisse de résistance et une diminution de l'expression d'excitabilité, bien moins importante que celle donnée par le chlorhydrate à la même concentration en base.

Expérience du 27 mai 1937. ♀. Poids : 45 gr. Température du laboratoire : 20°. Sciatiques droit et gauche isolés à 15 h. 30.

H	V	I	τ	R	E	V	I	τ	R	E
16,30	0,80	0,28	0,31	690	14,4					
16,35						1,08	0,33	0,24	810	11,8
16,40	0,82	0,29	0,31	690	14,0					
16,45	Citrate M/1000 pH = 6,0					1,18	0,33	0,24	875	11,0
16,50						Chlorhydrate M/1000 pH = 6,0				
16,55	0,90	0,35	0,28	625	11,7					
17						1,18	0,40	0,23	725	9,4
17,05	0,84	0,34	0,27	610	13,1					
17,10						1,22	0,44	0,24	675	8,1
17,15	0,84	0,34	0,29	610	12,2					
17,20						1,26	0,48	0,23	650	7,3
17,25	0,86	0,34	0,26	610	13,6					
17,30						1,28	0,49	0,22	640	7,4
17,35	0,86	0,34	0,26	610	13,6					
17,40						1,28	0,49	0,21	640	7,7
17,45	0,88	0,35	0,30	610	11,1					
17,50						1,28	0,49	0,21	640	7,7

Afin d'exprimer quantitativement ces différences, nous nous sommes appuyé là encore sur la baisse d'excitabilité, considérée systématiquement 40 minutes après le début de l'action pharmacodynamique.

Le tableau XIII donne en fonction des concentrations en base, les pourcentages moyens de baisse de l'expression

d'excitabilité, calculés (somme algébrique pour la dose M/1.000) à l'aide d'une douzaine d'expériences pour chaque sel.

TABLEAU XIII.

Concentrations moléculaires des solutions étudiées	Poids % de para-aminobenzoyl- diéthylamino- éthanol	Baisse % de l'excitabilité en 40'	
		Chlorhydrate	Citrate
M/1000	0,023	35,5	0,7
M/500	0,047	47,8	2,7
M/100	0,236	74,9	41,5

Nous voyons que dans ce cas, le chlorhydrate est bien plus actif que le Citrate, ce qui confirme, là encore, les observations faites sur la cornée du lapin.

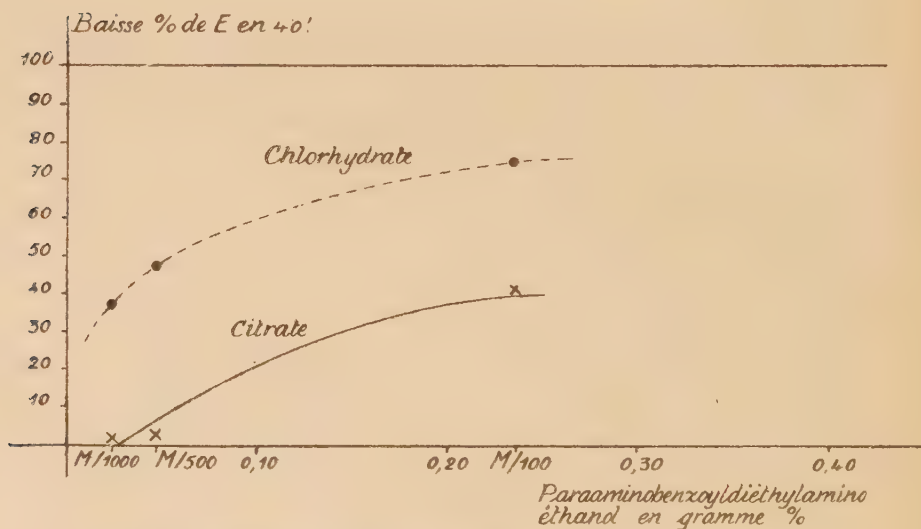


FIG. 27. — Comparaison du citrate au chlorhydrate de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol, par la baisse de l'expression d'excitabilité en 40'.

On peut évaluer ces différences d'activité avec les courbes concentration-action tracées à l'aide de ces chiffres (fig. 27).

On y voit que dans les conditions de nos essais, les mêmes quantités de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol sont, sur le nerf moteur, 8 à 10 fois moins actives sous forme de citrate que sous forme de chlorhydrate.

On peut remarquer en outre, si l'on compare la baisse moyenne d'excitabilité donnée par le chlorhydrate dans le tableau XIII et le tableau XI, que les grenouilles de printemps sont, à doses équivalentes, plus sensibles à l'action pharmacodynamique que les grenouilles d'hiver, même en milieu glucosé isotonique. Cette observation concorde avec les faits précédemment signalés et rapportés par J. RÉGNIER et B. BRIOLET (145).

Ainsi, les faits expérimentaux que nous rapportons sur l'excitabilité du nerf moteur, viennent appuyer les conceptions de J. RÉGNIER d'après lesquelles trois variables entrent en jeu dans le phénomène anesthésique local, à savoir : la base, l'acide qui salifie cette dernière, et la constitution du pourtour cellulaire.

La connaissance de l'influence qu'exerce la base est depuis longtemps acquise puisque, à acide identique (chlorhydrique) c'est cette influence qui réglait seule presque toute la valeur pratique des anesthésiques locaux sur un même tissu. De même, on sait que la variation de la constitution de la couche limite cellulaire crée, elle aussi, des différences. Cette variable ressort nettement de nos observations puisqu'à base et à acides identiques, les valeurs relatives ne sont pas semblables sur la cornée et sur le nerf moteur.

Le fait nouveau, rapporté par J. RÉGNIER, est le rôle de l'acide salifiant la base alcaloïdique, rôle qui serait d'après cet auteur, de polariser, de diriger la grosse molécule basique dans un sens propice à la fixation sur la couche limitante cellulaire, ou à la pénétration dans la cellule.

Vu, avec les anesthésiques locaux, sur la cornée du lapin, confirmé sur le nerf moteur par le présent travail, nous avons retrouvé le même fait avec J. RÉGNIER sur le nerf sensitif, au cours de recherches que nous publierons bientôt.

Mais cette influence de l'anion n'est pas seulement visible avec les bases anesthésiques locales. Avec J. RÉGNIER nous avons montré, par la méthode chronaximétrique, que l'action inhibitrice de la morphine sur le nerf moteur, en milieu glucosé isotonique, varie non seulement de force, mais de sens, suivant l'acide qui la salifie (156). De même l'acide combiné à l'atropine, influence nettement l'action mydriatique de cet alcaloïde sur l'œil énucléé de grenouille, comme nous le montrerons prochainement avec le même auteur. De plus J. RÉGNIER a constaté avec d'autres collaborateurs, que même en injections intra-veineuses ou sous-cutanées, l'influence de l'acide est extrêmement nette. Ainsi avec S. LAMBIN et E. SZOLLOSI (153) il a vu des différences suivant l'anion dans la toxicité, pour la souris, de la base de la Novocaïne et de la morphine. Avec S. LAMBIN (151) il a observé, sur le lapin, que le retour de l'anesthésie cocaïnique de la cornée, par injection de morphine, selon le fait mis en évidence par STENDER et AMSLER (175) est très nettement influencé par l'acide combiné à ce dernier alcaloïde. Les mêmes auteurs ont signalé (152) que des quantités relativement importantes de morphine, administrées par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, suppriment, sans instillation préalable de cocaïne dans l'œil, le réflexe cornéen. L'importance de ce phénomène est, là encore, liée à l'anion qui salifie l'alcaloïde. Enfin, étudiant la rapidité d'élimination de la morphine par le rein, ils ont observé des différences très nettes suivant les sels injectés dans la veine marginale des lapins.

Nos essais n'ont donc pas seulement une signification théorique uniquement valable dans les conditions de nos expériences. Ils expriment quantitativement un fait probablement général et largement confirmé par la clinique.

TROISIÈME CHAPITRE

Variations de la chronaxie, de l'expression d'excitabilité et de la résistance au courant galvanique du tronc nerveux moteur de *Rana esculenta*, sous l'influence de la température et des conditions physiologiques.

L'étude que nous avons faite de l'action des anesthésiques locaux sur l'excitabilité du sciatique moteur de *Rana esculenta* nous a conduit à examiner, après stabilisation en liquide de RINGER, 330 préparations neuro-musculaires.

Les troncs nerveux interrogés, à des époques diverses, avec le même appareillage, la température du laboratoire variant de 17 à 23°, provenaient d'animaux de sexe et de poids différents et ont présenté des valeurs « normales » de chronaxie, de résistance et d'excitabilité variables. Il était naturellement indiqué de chercher si cette diversité dans les valeurs de départ obéissait aux facteurs de variation déjà envisagés par de nombreux auteurs, à savoir le poids où l'âge, le sexe et l'état (gravidité ou non dans le cas des femelles), la température, la saison, etc...

Sans entrer dans la bibliographie complète qu'une telle question a déjà suscitée et sans nous attacher aux variations de sensibilité à l'action des médicaments que nous avons confirmée (voir page 159), rappelons que J. DE WAARD (185) a trouvé qu'il existait dans les grenouilles d'été une proportion de calcium plus grande que dans les grenouilles d'hiver.

W. REYD (159) a constaté que le déplacement de l'eau à travers la peau de ces animaux s'effectuait suivant l'époque dans des sens différents, H. H. DONALDSON (45) a montré, chez *Rana pipiens*, que la teneur en eau passe par un minimum en août et en septembre et par un maximum en janvier. Il semble d'ailleurs, d'après les recherches de M. ARON et A. SCHWARTZ (5) et de P. REY (161), que ces variations sont liées à l'état de nutrition des grenouilles, les premiers ayant réussi expérimentalement à maintenir le type estival des ilots pancréatiques chez des grenouilles d'hiver, et le second ayant trouvé tout récemment, chez *Rana esculenta*, que la teneur en eau augmente pendant le jeûne.

Les observations de FRÉDÉRICQ et FLORKIN (59), de WACHOLDER et NOTHMANN (186), de GRADINESCO et C. DEGAN (71), de B. KATZ (88), de H. BARTHELEMY (8), de J. ROSENBERG (164), ont montré sous des aspects divers, l'influence des variations saisonnières sur la condition physiologique des poïkilothermes.

Au sujet de l'excitabilité nerveuse, un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels nous pouvons citer E. DU BOIS-REYMOND (47), H. HANDOVSKY et R. ZACHARIAS (73), L. PACETTI (138), ont pensé qu'il existait, au moment de la période d'accouplement, une augmentation de l'excitabilité du nerf moteur. H. CARDOT (26) a montré, dans des expériences portant sur la réponse aux excitations produites à la fermeture et à l'ouverture du courant galvanique, que le sciatique des grenouilles d'été ne se comportait pas de même que celui des grenouilles d'hiver. H. LAUGIER (29) a constaté que le réflexe croisé de la grenouille, normalement itératif, peut, chez la grenouille d'hiver, être déclenché sous l'influence d'excitations uniques. Enfin, H. CARDOT et J. RÉGNIER (32) ont montré d'une part que la chronaxie varie en fonction de la température à laquelle est faite l'expérience, confirmant la diminution de chronaxie avec l'accroissement de la température vu par L. et M. LAPICQUE (109) sur une même préparation, d'autre part que la chronaxie croît avec le poids des animaux. Ces faits ont été confirmés par J. RÉGNIER et B. BRIOLET (145) qui, en outre, n'ont

pas observé de différence avec le sexe, l'état des femelles ou la saison.

Nous avons donc voulu voir si nos observations s'accordaient avec celles des auteurs précédents en ce qui concerne la chronaxie et apportaient des données nouvelles pour l'expression d'excitabilité et la résistance au courant galvanique.

Les chiffres moyens obtenus avec nos 330 préparations neuro-musculaires (65 mâles, 60 femelles, 205 femelles gravides), après stabilisation en liquide de RINGER, ont été pour la chronaxie $0^{\sigma},35$, pour la résistance 69.000 ohms et 6 pour l'expression d'excitabilité $\left(\frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau} \times 10^3 \right)$.

Ces valeurs sont tout à fait en accord avec les données de L. LAPICQUE (102), qui admet pour la chronaxie motrice du sciatique de grenouille $0^{\sigma},30$, pour la résistance longitudinale 50 à 100.000 ohms et pour l'énergie liminaire un millième d'erg environ (la valeur 6 de l'expression d'excitabilité correspond à une énergie de 0,0016 erg).

La valeur moyenne de la chronaxie est pour nous plus élevée que celles trouvées par J. RÉGNIER et B. BRIOLET. Il s'agit là, ainsi que ces auteurs l'ont fait remarquer pour leurs chiffres personnels, d'une influence due à l'appareillage et particulièrement à la distance des électrodes. Comme nous l'avons déjà dit, l'écartement de nos électrodes est une fois et demie celui que J. RÉGNIER a utilisé, or, H. CARDOT et H. LAUGIER (28) ont montré que la chronaxie croît quand on écarte les électrodes. Ce point de détail précisé examinons nos résultats :

1^o Variations des diverses données expérimentales en fonction de la température, du poids, du sexe et de l'état des femelles.

a) CHRONAXIE.

L'examen du tableau XIV montre que la chronaxie augmente avec le poids et diminue avec la température, ce

qui confirme les observations antérieures. Il n'y a pas de différence appréciable entre les valeurs moyennes de chronaxie données par les mâles et par les femelles. Peut-être voit-on une chronaxie plus faible pour les femelles gravides, que pour celles qui ne le sont pas, ce qui s'explique aisément si l'on songe que le poids des premières ne correspond pas à leur poids réel.

TABLEAU XIV.

Mâles	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	0,38	0,39	0,43		0,40
19-21°	0,38	0,33	0,48		0,38
21-23°	0,30	0,31	0,37		0,32
Moyennes en fonction du poids	0,34	0,33	0,41		moyenne générale : 0,35
Femelles	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	0,41	0,52			0,43
19-21°	0,36	0,39			0,37
21-23°	0,37	0,36			0,36
Moyennes en fonction du poids	0,36	0,38			moyenne générale : 0,38
Femelles gravides	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	0,32	0,35	0,42	0,40	0,36
19-21°	0,28	0,34	0,35	0,37	0,33
21-23°	0,26	0,33	0,32	0,29	0,32
Moyennes en fonction du poids	0,30	0,34	0,37	0,38	moyenne générale : 0,34

b) RÉSISTANCE.

Le tableau XV montre que si la résistance paraît diminuer en moyenne avec le poids, il n'y a pas de variation systématique avec la température, ni de différences appréciables suivant le sexe et l'état des femelles. Cette diminution de résistance avec le poids trouve une explication simple dans

le fait que les animaux les plus gros ont des nerfs à section plus forte. Or, on peut logiquement admettre d'une part, que la surface de contact nerf-électrodes est d'autant plus étendue que le sciatique est plus gros, et d'autre part, que la résistance de contact est d'autant plus faible que la surface de ce contact est plus grande.

TABLEAU XV.

Mâles	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	67	60	65		65,5
19-21°	70	64	58		60
21-23°	66	71	68		70
Moyennes en fonction du poids	67,5	67	65		moyenne générale : 65
Femelles	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	72	65			71
19-21°	77	82			80
21-23°	58	52			55
Moyennes en fonction du poids	67	66			moyenne générale : 66
Femelles gravides	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	72	71	75	72	72
19-21°	73	68	71	58	68
21-23°	67,5	68	68	48	66
Moyennes en fonction du poids	72	69,5	72	64	moyenne générale : 70

c) EXPRESSION D'EXCITABILITÉ.

L'examen du tableau XVI amène à la conclusion suivante :

Pas de variation systématique en fonction du poids et de la température. L'expression d'excitabilité moyenne apparaît plus grande pour les femelles chargées d'ovules, que

pour celles qui ne le sont pas, ce qui peut s'accorder, si l'on considère que ces animaux sont en activité sexuelle, avec les constatations de DU BOIS REYMOND, PACETTI, etc...

TABLEAU XVI.

Mâles	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	5,7	2,6	10,0		6,3
19-21°	7,0	6,0	4,0		5,8
21-23°	6,5	8,2	6,4		6,8
Moyennes en fonction du poids	6,4	6,6	6,7		moyenne générale : 6,4
Femelles	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	4,4	5,7			4,6
19-21°	7,7	6,8			7,4
21-23°	5,4	3,4			4,6
Moyennes en fonction du poids	5,9	5,0			moyenne générale : 5,6
Femelles gravides	20-30 gr.	30-40 gr.	40-50 gr.	50-60 gr.	moyennes en fonction de la température
17-19°	7,1	6,0	6,9	4,0	6,0
19-21°	5,6	7,4	7,5	3,7	6,5
21-23°	4,4	6,6	3,9	3,9	5,4
Moyennes en fonction du poids	6,1	6,7	6,6	4,0	moyenne générale : 6,2

2° Influence de la saison sur les valeurs moyennes de la chronaxie, de l'expression d'excitabilité et de la résistance.

Les recherches que nous avons poursuivies en utilisant le liquide de RINGER comme solution physiologique, se sont échelonnées sur trois années. C'est seulement pendant la première année, en 1935, que nous avons opéré sans interruption, ensuite, nous nous sommes surtout attaché à l'expérimentation en milieu glucosé isotonique. Pour nous rendre compte de l'influence de l'époque, nous avons calculé les valeurs moyennes de la chronaxie, de l'expression

d'excitabilité et de la résistance, à partir de tous les animaux, en les groupant par mois. Nous n'avons pu séparer les préparations par sexe, car pour certains mois, il y avait trop peu de mâles ou de femelles, selon le hasard des arrivages, ce qui nous interdisait l'établissement de moyennes valables. Le tableau XVII montre les chiffres ainsi obtenus à partir desquels il est impossible de tirer une conclusion sur le facteur saisonnier.

TABLEAU XVII.

Année	Mois	Chronaxie	Excitabilité	Résistance
1934	décembre	0,37	3,4	53
1935	janvier	0,32	6,3	73
	février	0,35	10,1	77
	mars	0,36	10,5	80
	avril	0,33	5,9	62
	mai	0,31	4,7	58
	juin	0,33	4,3	65
	juillet	0,32	5,7	65
	août	0,43	3,0	48
	septembre	0,47	4,9	61
	octobre	0,47	5,0	59
	novembre	0,43	2,2	58
	décembre	0,41	1,6	60
1936	janvier	0,37	3,0	68
	février	0,36	3,2	70
	mars	0,30	2,3	62
	mai	0,37	6,8	91
	septembre	0,34	8,4	80
1937	juin	0,35	12,7	96
	juillet	0,24	9,1	70

Si l'on considère en effet la période qui va de décembre 1935 à mars 1936, période pendant laquelle on ne constate aucune interruption et où il est possible de comparer chaque valeur par rapport à la précédente, on est amené à penser que la chronaxie est plus faible au printemps qu'en été (ce qui s'accorde avec les remarques de L. LAPICQUE), l'expression d'excitabilité et la résistance plus grandes en hiver.

Mais les valeurs que nous trouvons pour mai et sep-

tembre 1936 et juin et juillet 1937 sont en complète opposition avec cette façon de voir. Comme nous n'avons trouvé aucune modification dans l'appareillage, ni dans la chambre d'excitation, ni dans les résistances aux bornes que nous vérifions souvent, force nous est de mettre ces variations inattendues sur le compte des animaux et non sur un artéfact expérimental que nous n'avons pu mettre en évidence. Peut-être ces grenouilles n'avaient-elles pas vécu, avant leur arrivée au laboratoire, dans les mêmes conditions que celles de l'année précédente ? Quoi qu'il en soit, ce fait suffit pour nous interdire toute affirmation sur l'influence de la saison.

Nous pouvons toutefois retenir de cet ensemble de chiffres une constatation intéressante : lorsque la résistance est grande, l'expression d'excitabilité l'est aussi. On n'aperçoit pas de liaison entre la chronaxie et les deux termes précédents. Cette présence ou cette absence de relation mérite qu'on s'y arrête, car son importance n'est pas négligeable.

3° Existe-t-il, à l'état normal, des rapports entre les valeurs de la chronaxie, de la résistance et de l'expression d'excitabilité.

Comme l'indiquent les trois tableaux ci-contre, qui se vérifient les uns les autres, nous avons calculé, en fonction de l'une d'entre elles, les valeurs moyennes correspondantes des deux autres déterminations expérimentales.

Il apparaît nettement de leur examen, que les valeurs de la résistance et de l'expression d'excitabilité varient dans le même sens, alors que les différences de chronaxie ne s'accompagnent pas de variations systématiques des deux autres termes.

Remarquons que cette relation, à l'état normal, entre la résistance et l'excitabilité de préparations diverses, est celle que nous avons toujours vue à la suite d'une intervention pharmacodynamique sur un même nerf. Rappelons que les anesthésiques locaux, qui font baisser l'expression d'excitabilité, font décroître la résistance, la substitution au

1° Variation de la résistance et de la chronaxie
en fonction de l'excitabilité.

Excitabilité	Chronaxie			Résistance		
	♂	♀	♀+	♂	♀	♀+
E < 5	0σ,36	0σ,38	0σ,35	58	50	61
5 < E < 10	0,34	0,37	0,35	66	76	74
E > 10	0,37	0,37	0,32	92	107	85

2° Variation de l'excitabilité et de la chronaxie
en fonction de la résistance.

Résistance	Chronaxie			Excitabilité		
	♂	♀	♀+	♂	♀	♀+
R < 50	0σ,34	0σ,38	0σ,31	4,5	3,3	3,6
50 < R < 80	0,35	0,33	0,35	5,5	5,3	5,1
R > 80	0,34	0,39	0,34	11,0	9,2	9,4

3° Variation de l'excitabilité et de la résistance
en fonction de la chronaxie.

Chronaxie	Excitabilité			Résistance		
	♂	♀	♀+	♂	♀	♀+
$\tau < 0\sigma,30$	5,3	4,6	6,0	62	56	68
$0\sigma,30 < \tau < 0\sigma,40$	6,7	6,4	6,8	71	68	71
$\tau > 0\sigma,40$	6,6	4,7	5,4	62	66	69

liquide de RINGER d'une solution physiologique privée d'électrolytes fait croître l'une en augmentant l'autre. Il s'agit donc là d'une relation de cause à effet qui vient appuyer l'hypothèse selon laquelle l'augmentation d'excitabilité s'accompagne d'une diminution de la perméabilité et vice versa.

On peut se demander alors pourquoi la chronaxie ne suit pas, à l'état normal, ces modifications. Nous pensons que les propriétés physiologiques intimes de l'élément excitable lui-même, dont la chronaxie est le test le plus significatif, sont beaucoup moins divergentes, d'une préparation à l'autre, que la constitution de l'organe entier.

avec les gaines de myéline, les membranes conjonctives, etc... dont la conductivité entre dans la valeur de la résistance telle que nous la mesurons, et par suite influe sur la valeur de l'expression d'excitabilité. Ce fait montre que seule la chronaxie est bien la caractéristique d'une excitabilité donnée, permettant de comparer diverses excitabilités entre elles dans des conditions expérimentales forcément variables. C'est une preuve supplémentaire pour l'appui de la conception depuis longtemps défendue par L. LAPICQUE.

En résumé, cette étude de l'influence de la température et des facteurs physiologiques sur l'excitabilité du tronc nerveux moteur nous amène aux conclusions suivantes : Nous confirmons une fois de plus l'augmentation de chronaxie avec le poids et sa diminution avec la température.

La résistance au courant galvanique paraît diminuer avec le poids mais n'est pas influencée systématiquement par la température.

L'expression d'excitabilité ne présente aucune variation systématique.

Pour les trois termes il n'y a pas de différence digne d'être retenue entre les sexes ou l'état des femelles (chronaxie plus basse, résistance et expression d'excitabilité plus grandes pour les femelles gravides).

Le facteur saisonnier joue un rôle que nos chiffres ne permettent pas de définir.

Enfin, si notre expression énergétique varie comme la résistance, on n'aperçoit pas de relation entre ces deux termes et la chronaxie. Cette dernière reste bien la constante qui permet de comparer diverses excitabilités entre elles.

CONCLUSIONS

Nous diviserons nos conclusions en deux grandes parties :

Une partie physiologique.

Une partie pharmacodynamique.

A. — RÉSULTATS D'ORDRE PHYSIOLOGIQUE.

1^o Nous avons étudié les rapports qui relient l'excitabilité des troncs nerveux au courant galvanique, avec les déterminations expérimentales proposées par L. LAPICQUE, la Chronaxie et la Rhéobase.

Pour cela nous avons passé en revue les diverses tentatives qui ont été faites pour traduire, sous forme mathématique, la variation de l'intensité et de la quantité d'électricité nécessaires pour provoquer la réponse liminaire de l'élément excitable, en fonction du temps de passage du courant. Nous avons ainsi été amenés à conclure que les équations qui serrent de plus près les chiffres expérimentaux (formule d'interpolation tirée de l'énergie de L. LAPICQUE, théorie de A. M. MONNIER...) mettent bien en évidence que l'excitabilité est fonction de deux paramètres : un facteur d'intensité de courant et un facteur de temps de passage de ce courant, paramètres auxquels sont directement liées la Rhéobase et la Chronaxie.

2^o Après avoir montré la signification de la Chronaxie, paramètre indépendant des conditions expérimentales, en rapport probable avec les propriétés colloïdales de la matière vivante, et insisté sur le fait toujours affirmé par

L. LAPICQUE, que le sens de ses variations ne permet pas de préjuger du sens des modifications de l'excitabilité, nous avons cherché à exprimer les variations de cette dernière, par la méthode chronaximétrique elle-même. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les conceptions de H. LASSALLE et L. LAPICQUE, selon lesquelles, dans certains cas expérimentaux bien définis, il est possible d'exprimer l'excitabilité d'un tissu par l'inverse de l'énergie électrique dépensée pour déclancher l'excitation de ce tissu.

3° H. LASSALLE, supposant la résistance du tissu au courant électrique constante, a exprimé l'excitabilité par $\frac{1}{V^2\tau}$ où $V^2\tau$ représente l'énergie dépensée dans tout le circuit d'excitation par un courant de durée τ (chronaxie) et de voltage V (rhéobase). Pour appliquer ces conceptions, sur la préparation sciatique-gastrocnémien, à des recherches pharmacodynamiques, dans lesquelles il était vraisemblable que la résistance du tronc nerveux varie au cours d'une expérience, nous avons proposé, avec J. RÉGNIER, de calculer l'énergie réellement dépensée dans le nerf pour l'exciter, au moment de la mesure de la chronaxie, par $R(2I)^2\tau$. R est la résistance du segment nerveux en expérience, I l'intensité rhéobasique, τ la chronaxie. Nous avons ainsi exprimé l'excitabilité par l'expression :

$$\frac{1}{R \times (2I)^2 \times \tau}$$

4° Pour connaître les divers termes de cette expression, nous avons complété le montage classique de détermination de la chronaxie par les courants rectangulaires et mis au point une technique qui nous a permis de mesurer simultanément le voltage et l'intensité rhéobasiques, la chronaxie et la résistance du nerf au courant galvanique. Nous avons obtenu cette dernière par substitution, connaissant, grâce à un galvanomètre balistique, la quantité d'électricité passée dans le segment nerveux dans des conditions que nous avons précisées et discutées.

5° Après avoir vérifié qu'il n'est pas possible de conserver l'irritabilité du nerf isolé de *Rana esculenta* en présence d'eau distillée, nous avons étudié la stabilisation de l'excitabilité, de ses paramètres et de la résistance, en présence de diverses solutions pourvues ou non d'électrolytes.

a) L'étude de liquides de RINGER de diverses formules, du sérum physiologique simple, du milieu sodique de BIEDERMANN, du liquide d'ALBANÈSE, nous permet de conclure que le RINGER, de formule courante, est la meilleure solution physiologique pour conserver stables nos diverses déterminations expérimentales.

b) Il est possible d'obtenir une stabilisation convenable du nerf dans certains milieux privés d'électrolytes (le muscle restant imprégné de liquide de RINGER), comme les solutions de glucose et de saccharose isotoniques au sang de grenouille. Il n'en est pas de même pour les solutions d'urée.

c) Si la préparation a été stabilisée au préalable en liquide de RINGER, on observe d'emblée, sous l'influence des solutions privées d'électrolytes, une diminution de chronaxie et d'intensité rhéobasique, une augmentation du voltage rhéobasique, de l'expression d'excitabilité et de la résistance. Tous ces termes tendent vers un plateau qui se maintient assez longtemps, ce qui montre qu'il existe une certaine imperméabilité des nerfs pour les sels.

6° En partant des très nombreuses stabilisations (330) que nous avons faites en liquide de RINGER à des époques, dans des conditions et sur des animaux différents, nous avons pu rassembler les faits suivants :

a) Confirmant les recherches de J. RÉGNIER, nous avons trouvé que la chronaxie augmente avec le poids des animaux et diminue avec la température. En outre, il nous est apparu que les femelles gravides ont une chronaxie un peu plus basse.

b) La résistance longitudinale du sciatique de grenouille au courant galvanique (valeur moyenne 69.000 ohms),

paraît diminuer avec le poids, mais n'est pas influencée par la température. Elle semble plus grande pour les femelles gravides.

c) L'expression d'excitabilité ne montre aucune variation systématique avec le poids et la température. Elle est plus élevée pour les femelles chargées d'ovules.

d) Nos moyennes ne permettent pas d'attribuer une influence cyclique régulière au facteur saisonnier.

e) L'expression d'excitabilité varie comme la résistance, mais il n'y a pas de relation entre ces deux valeurs et celle de la chronaxie.

B. — RÉSULTATS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE.

Nous les présenterons sous deux rubriques :

La première répond aux objections principales qui ont été faites à la méthode chronaximétrique de comparaison de l'activité des anesthésiques locaux sur les troncs nerveux, mise au point par J. RÉGNIER.

La seconde confirme, mais cette fois sur le nerf moteur, en milieu glucosé isotonique, les faits observés par J. RÉGNIER et ses collaborateurs sur la cornée du lapin, à savoir que le pouvoir anesthésique de la base de la Novocaïne varie selon l'acide qui la salifie.

I. *Réponse aux objections faites à la méthode de J. RÉGNIER.*

1^o Contrairement à l'hypothèse formulée par J. SIVADJIAN, l'excitabilité diminue, sous l'action des anesthésiques locaux, pendant toute la phase de baisse de la chronaxie. La caractérisation du minimum par lequel passe ce paramètre, base de la méthode préconisée, mesure donc bien une diminution d'excitabilité et non une hyperexcitabilité préanarcotique.

2^o L'action des anesthésiques locaux du type cocaïnique sur la chronaxie est bien celle qui a été signalée par

H. CARDOT et J. RÉGNIER. On obtient, selon les directives données par ce dernier auteur, en portant en abscisses les concentrations, en ordonnées les moyennes des maxima de baisse pour cent de la chronaxie, des courbes concentration-action de forme parabolique très régulière, qui permettent de connaître le pouvoir anesthésique, sans tenir compte du temps d'action pharmacodynamique. La variation moyenne pour cent de la chronaxie et de l'expression d'excitabilité après un temps d'action donné, en fonction de la concentration, donne des résultats-valables bien que moins réguliers.

La résistance du nerf baisse sous l'action du chlorhydrate de cocaïne et de la Novocaïne. Cette diminution est d'autant plus importante que la résistance de départ est plus grande, elle n'est pas en relation simple avec la dose du toxique.

3° En accord avec les faits signalés par W. LAUBENDER et M. SAUM, la Percaïne ne produit pas de variation phasique régulière de la chronaxie. Nous pouvons dire de plus, qu'on observe très souvent une hyperexcitabilité passagère et une augmentation de la résistance du nerf qui peut se maintenir assez longtemps. Il est possible toutefois de connaître la valeur anesthésique relative de ce corps, par la méthode chronaximétrique, en s'appuyant sur la baisse de la chronaxie ou de l'excitabilité après un temps donné.

4° La réversibilité par lavages de l'anesthésie produite par la cocaïne et la Novocaïne est très facile et se fait bien selon des processus que J. RÉGNIER a rapprochés des « phénomènes de sortie » de STRAUB. Avec la Percaïne cette réversibilité n'est possible qu'avec des concentrations voisines de la dose seuil et après un temps d'action pharmacodynamique relativement court.

Il semble que la responsabilité des anomalies ainsi constatées avec la Percaïne doit être attribuée plus à ce corps qu'à la méthode chronaximétrique.

5° Pour éliminer tous les facteurs de variation dus aux

animaux, à la température, etc..., dans les recherches quantitatives, nous avons étudié simultanément sur les deux nerfs d'une même grenouille, le produit de référence (Chl. de cocaïne) à celui d'activité inconnue. Nous avons trouvé que la Novocaïne est sensiblement aussi active que la cocaïne, et que la Percaïne est trois fois plus faible que cette dernière, sur le nerf moteur. Nous avons justifié ces résultats.

II. Etude, sur la fibre nerveuse motrice, de l'influence de l'anion qui salifie le para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, sur l'activité anesthésique de cette base.

1° Nous avons comparé en milieu glucosé isotonique des solutions équivalentes en base et réglées à même pH : 6,0, de phénylpropionate et de citrate au chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol (Novocaïne).

Nous avons constaté sous l'influence des trois sels, une diminution d'excitabilité plus ou moins importante, mais se produisant selon des processus différents (action variable sur la chronaxie, ou sur le voltage rhéobasique).

Pour connaître leurs diverses valeurs anesthésiques relatives dans ces conditions, nous nous sommes donc appuyés sur le pourcentage de baisse d'excitabilité en fonction de la concentration, après un temps donné (40 minutes).

2° C'est ainsi que pour le chlorhydrate, son action en solution glucosée a été caractérisée par une baisse d'excitabilité et de résistance, une augmentation de l'intensité rhéobasique, et des variations de chronaxie et de voltage rhéobasique de sens différent selon les concentrations.

L'activité anesthésique de ce sel est plus intense en liquide de RINGER qu'en milieu glucosé isotonique.

3° Avec le phénylpropionate, nous avons constaté une baisse de l'excitabilité, de la résistance et de la chronaxie, et une montée du voltage et de l'intensité rhéobasiques, ceci à toutes les concentrations étudiées.

Comparé en « cuves couplées » au chlorhydrate, par la

baisse de l'excitabilité en 40 minutes, il s'est montré, en milieu glucosé isotonique, cinq à sept fois plus actif.

4° Avec le citrate, nous avons observé, pour des doses relativement fortes en base, une montée du voltage et de l'intensité rhéobasiques, une baisse irrégulière de chronaxie et une baisse de résistance et d'excitabilité.

La courbe concentration-action obtenue, avec l'excitabilité, en milieu glucosé isotonique, simultanément à celle du chlorhydrate, a permis d'attribuer au citrate une valeur anesthésique huit à dix fois plus faible,

5° Nous avons montré en outre que le phénylpropionate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol résiste bien à la stérilisation par la chaleur et à un vieillissement assez prolongé.

*
* * *

En somme, nous avons complété et perfectionné la méthode chronaximétrique de comparaison des anesthésiques locaux sur le nerf moteur, ce qui nous a permis de répondre aux objections faites à la technique de RÉGNIER, et de confirmer, sur ce tissu, l'influence favorisante ou non de l'acide qui salifie les bases anesthésiques locales, sur l'activité pharmacodynamique de ces bases.

Vu : le Doyen,
PAUL GUÉRIN.

Vu : le Président de la thèse,
L. LAUNOY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALMEIDA (Miguel Ozorio de). — Sur la section physiologique des nerfs par la Novocaïne. *Arch. Internat. Physiol.*, 1922, XXVI, 329.
2. — Sur la théorie de l'excitation électrique des nerfs et des muscles. *Ann. de Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, 1927, III, 129.
3. — Nouvelles recherches sur la théorie de l'excitation électrique. *Ann. de Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, 1931, VII, 109.
4. ALMS (H.). — *Arch. f. Anat. u. Physio.*, 1888, d'après POULSSON dans Heffter. *Handbuch der experimentelle Pharmakologie*, 1920, II, 103.
5. ARON (M.) et SCHWARTZ (A.). — Variations des relations saisonnières entre la structure des îlots pancréatiques endocrines et la teneur du foie en glycogène chez les anoures ; leur signification. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 979.
6. BAGLIONI (S.) et PILOTTI (G.). — Action de la Stovaïne sur les fibres nerveuses, *Arch. Ital. de Biol.*, 1912, LVI, 330.
7. BALLOWITZ (K.). — Prüfung einer neuen lokalanästhetische worksamen gruppe : Zur Pharmakologie des amino-ethoxybenzothiazols. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, CLXIII, 687.
8. BARTHÉLEMY (H.). — Concentration saline du sang, du liquide de la cavité générale et des produits génitaux ♂ et ♀ de la grenouille rousse (*Rana fusca*) pendant le cycle annuel et l'hibernation. *Arch. de Phys. Biol.*, 1934, XI, III.
9. BIEDERMANN (W.). — *Elektrophysiologie*. Jena 1895, G. Fischer, 871 p.
10. BISHOP (G. H.). — The relation between the threshold of

- nerve response and polarization by galvanic current stimuli. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, LXXXIV, 417.
11. BJÖRKMAN (S.), WIBERG (G.) et SANTESSON (C. G.). — Vergleichende Versuche über die Wirkung von kokain und d. ψ kokain (Psikain). *Skandin. Archiv. f. Physiol.*, 1926, XLVII, 145.
 12. BLAIR (H. A.). — On the intensity-time relations for stimulation by electric currents. *Journ. of gener. Physiol.*, 1932, XV, 709. On the mesure of excitability. *Ibid.*, 1933, XVI, 165. On the relation of direct currents to condenser discharges as stimuli. *Ibid.*, 1935, XVIII, 755.
 13. — On the quantity of electricity and the energy in electrical stimulation. *Journ. of gener. Physiol.*, 1936, XIX, 951.
 14. BÆMINGHAUS (H.) et KOCHMANN (M.). — Über quantitative Unterschiede in der Wirkung der Lokalanaesthetika auf sensible und motorische Nerven. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, CXLI, 237.
 15. BONAR (M. L.) et SOLLMANN (T.). — The effects of some new local anesthetics (para-aminobenzoyl-dinormalbutylaminoéthanol and propanol, and diéthylaminopropyl-diphénylaminocarbinol). *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1921, XVIII, 467.
 16. BONNARDEL (R.). — Nouvel essai d'expression mathématique des lois d'excitation par courants rectangulaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 485.
 17. BONNARDEL (R.) et GOUDCHAUX (S.). — Sur la loi d'excitation électrique par décharges de condensateurs dans les temps courts. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 103.
 18. BONNET (R.). — Action neuro-musculaire des amides et des sels ammoniacaux. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, CXCVIII, 284.
 19. BOUCKAERT (L. P.). — Critiques des formules donnant l'excitabilité en fonction du temps pour des courants constants. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI, 1063.
 20. BOVET (D.). — Recherches sur une nouvelle série d'anesthésiques locaux quinoléiniques. Etude pharmacologique de la 8(1diéthylamino, 22diméthylpropylamino)6éthoxyquinoléine. *Arch. Internat. Pharmacod. et Thér.*, 1931, XLI, 103.

21. BRÉMER (F.) et RYLAND (P.). — L'action locale de la strychnine sur les nerfs et les centres. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 1329.
22. BRIOLET (B.). — Contribution à l'étude de l'anesthésie des troncs nerveux par la cocaïne. *Thèse Doct. Pharmacie*, 1934, Paris.
23. BRÜCKE (E.). — Ueber die Reizung der Bewegungsnerven durch electrische Ströme. *Sitz. derk. Akad. d. Wissensch., Wien, Math. Natur. Cl. 2^o Abth.*, 1868, LVIII, 451.
24. CANO (J. M.) et RANEDO (J.). — Influencia que en las propiedades anestésicas de los ésteres de amino-alcoholes tiene el radical ácido. *Ann. Soc. Esp. de Física y Química*, 1920, XVIII, 184.
25. CARBONARO (G.). — Sur un stéréoisomère de la cocaïne; la pseudococaïne dextrogyre (Psicaïne). *Arch. Internat. Pharmacod. et Ther.*, 1927, XXXIII, 208.
26. CARDOT (H.). — Les actions polaires dans l'excitation galvanique du nerf moteur et du muscle. *Thèse Doct. ès Sc.*, 1912. Paris, Masson, édit.
27. CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). — Variation des paramètres caractéristiques de l'excitabilité des nerfs sous l'influence de l'électrotonus. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, LXXVI, 249.
28. — Influence de l'écartement des électrodes dans les mesures d'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, LXXVI, 539.
29. — *Traité de Physiol. norm. et path.*, 1933, IX, 183. Masson, édit., Paris.
30. CARDOT (H.) et RÉGNIER (J.). — Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf moteur. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, XXXIII, 10.
31. — Action du chlorhydrate de cocaïne sur le tronc nerveux : Modification des paramètres de l'excitabilité des fibres sensitives. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 1247. Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf sensitif. *Journ. Physio. et Path. gén.*, 1927, XXV, 37.
32. — Chronaxie des fibres motrices et sensitives du sciatique de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 1136.

33. CHAMBON (M.). — Contribution à l'étude des anesthésiques locaux esters tropiques de quelques amino-alcools anesthésiogènes. *Thèse Doct. ès Sc.*, 1930, Lyon.
34. CHARPENTIER (A.). — Action locale du chlorhydrate de cocaïne sur les fonctions cérébrales. *C. R. Soc. Biol.*, 1884, XXXVI, 759.
35. CHÉRAMY (P.). — Sur un titrage colorimétrique des solutions de Novocaïne. *J. P. C.*, 1924, XXX, 408.
36. CLOSSON (O. E.). — *Journ. Mich. State Med. Soc.*, 1914, XIII, 587, d'après SOLLMANN (T.). *Journ. Pharm. a. exp. Ther.*, 1918, X, 379.
37. COLLE (J.). — Recherche de la relation qui lie la durée et l'intensité excitante liminaire d'un courant rectangulaire. *Arch. Internat. Physiol.*, 1933, XXXVII, 410.
38. COLLE (J.) et DELVILLE (P.). — Les paramètres de l'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXI, 1072.
39. CORNING (L.). — Spinal anæsthesia and local medication of the cord. *The New-York med. Journ.*, 1885, XLII, 483.
40. CRILE (C. W.), HOSMER (H. R.) et ROWLAND (A. F.). — The electrical conductivity of animal tissues under normal and pathological conditions. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1922, LX, 59.
41. CYBULSKI et ZANIETOWSKI. — Ueber die Anwendung des Condensators zur Reizung der Nerven und Muskeln statt des Schlittenapparates von DU BOIS REYMOND. *Pflüger's Archiv.*, 1894, LVI, 45.
42. DERIAUD (R.) et LAUGIER (H.). — Action comparée du chlorhydrate de cocaïne et de la Syncaïne sur l'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, LXXXV, 324.
43. DIETRICH (H.). — Die Lokalanästhetischen Eigenschaften des p. amino-diméthyl-diéthyl-aminopropanol-benzoyl-ester (Larocaïn). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, CLXI, 206.
44. DIXON (W. E.). — The selective action of cocaïne on nerve fibers. *Journ. of Physiol.*, 1904, XXXII, 87.
45. DONALDSON (H. H.). — On the regular seasonal changes in the relative weight of the central nervous system of leopard frog. *Journ. of Morph.*, 1910, XXII, 663.
46. DONATELLI (L.). — La tossicità di alcuni anestetici locali

- studiata comparativamente sul cuore di anfibio. *Arch. Farmacol. sper.*, 1935, LX, 482.
47. DU BOIS REYMOND. — *Untersuchungen über thierische Electricitaet* (2 vol.), 1848. Berlin.
48. EBBECKE (U.). — Ueber die Polarisation im Nerven und Muskel und ihre Messung. *Pflüger's Archiv.*, 1926, CCXII, 121. Ueber das Gesetz der electrischen Reizung und über die physikalische Bedeutung des Hoorweg'schen Gesetzes und der Zeirkonstante. *Ibid.*, 1927, CCXVI, 448. Versuche am Hermann'schen Kernleiter zur Erläuterung der electrischen Reizgesetze. *Ibid.*, 1927, CCXVI, 472.
49. ENGELMANN (U.). — Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nerven Physiologie. I/Ueber die electriche Erregung der Ureter, mit Bemerkungen über die electriche Erregung in allgemein. *Pflüger's Archiv.*, 1870, III, 247.
50. ESCH (P.). — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des wirksamen Bestandtheils der Nebennieren in Verbindung mit Lokalanæsthetics. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1911, LXXXIV, 64.
51. FABRE (Ph.). — Variations inverses de la rhéobase et de la chronaxie par électrotonus, en accord avec une théorie cinétique de l'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, CIX, 942.
52. — Sensibilité, temps propre, chronaxie des éléments excitable d'après la théorie cinétique et l'expérience. 3 mémoires. *Journ. Physio. et Path. gén.*, 1933, XXXI, 314, 767, 781.
53. FANDARD (L.). — Contribution à l'étude de l'influence des milieux salins sur l'activité des cordons nerveux. Résumé du mémoire présenté pour l'obtention du *Diplôme d'études supérieures*, 1909. Paris, J. Rousset, édit.
54. FEINBERG. — *Berl. Klin. Woch.*, 1886, p. 52, d'après POULSSON dans *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, 1920, II, 103.
55. FICK. — Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen, 1863 (Braunschweig, in-4°, 68 p.).
56. FISK MERL (E.) et UNDERHILL (F. P.). — A brief study of the anesthetic action of a series of naphthalene derivatives. *Journ. Pharm. a. exp. Ther.*, 1933, XLIX, 329.
57. FOURNEAU (E.). — *Préparation des médicaments organiques*, 1921, p. 94. Paris, J. B. Baillière, édit.

58. FRANÇOIS-FRANK. — Action paralysante locale de la cocaïne sur les nerfs et les centres nerveux. *Arch. de Physiol.*, 1892, V, 562.
59. FRÉDÉRICQ (H.) et FLORKIN (M.). — Les variations saisonnières et expérimentales de la chronaxie des muscles lisses. *Arch. Internat. Physiol.*, 1927, XXVIII, 21.
60. FRUGONI (P.). — Studio comparativo sull'azione farmacologica di alcuni anestetici locali : Novocaïna, cocaïna, Pantocaïna, Percaïna. I/Azione sui centri pressorio, respiratorio, e sul cuore isolato di mammifero. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1934, IX, 1308.
61. GARDNER (J. H.) et SEMB (J.). — Relation of pH and surface tension to activity of local anesthetics. *Journ. Pharm. a. exp. Ther.*, 1935, LIV, 309.
62. GAUTRELET (J.). — *Eléments de technique physiologique*, 1932. Paris, Masson, édit.
63. GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). — *La Perméabilité en Physiologie et en Pathologie générale*, 1936. Paris. Masson, édit.
64. GESSNER (O.). — Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanaestheticum S. F. 147 (Sandoz). *Nark. u. Anaesth.*, 1929, V, 129.
65. — Weitere Untersuchungen über das Lokalanestheticum. Perkaïn (Ciba). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, CLXVIII, 569.
66. GESSNER (O.), KLENKE (J.) et WURBS (J. R.). — Die Lokalanästhetica Pantokaïn (I. G. Farben) und Larokaïn (Roche) in vergleich zu Novocaïn. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, CLXVIII, 447.
67. GESSNER (O.) et NAUHEIMER (J.). — Pharmakologische Untersuchungen über Perkaïn. *Schm. Nark. Anaesth.*, 1930, II, 44.
68. GILDEMEISTER (E.). — Untersuchungen über elektrische Nervenreizung und Bemerkungen zur theorie derselben. *Pflüger's Archiv.*, 1904, CI, 203.
69. GLÜCKS (H.). — Versuche über die kombination von Novocaïn und kalium-Sulfat in gepufferten Lösungen am motorischen Nerven. *Halle a. d. Saale Diss.*, 1933, 16 p.
70. GRADENWITZ. — *Med. Dissertation*. Breslau, 1898.
71. GRADINESCO et DEGAN (C.). — L'évolution de l'eau, des matières organiques et minérales du muscle et du foie

- de la grenouille verte *RANA ESCULENTA* aux diverses époques de l'année. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, XVII, 751.
72. GROS (O.). — Ueber Narkotika und Lokalanæsthetika. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1910, LXII, 380. *Ibid.*, 1910, LXIII, 80. *Ibid.*, 1912, LXVI, 126. *Ibid.*, 1912, LXVII, 132.
73. HANDOVSKY (H.) et ZACHARIAS (R.). — Notizen über die Wirkung einiger Substanzen auf die Erregung der Nervus ischiadus des Frosches. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, C, 288.
74. HERMANN (L.). — Ueber indirekte Muskelreizung durch Kondensatorentladungen. *Pflüger's Archiv.*, 1906, CXI, 537.
75. HESSE (E.) et SWOBODA (O.). — Über ein neues Lokalanæsthetikum aus der gruppe der Phenoxyaminoalkohole. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, CLXXV, 509.
76. HILL (A. V.). — A new mathematical treatment of changes of ionic concentration in Muscle and Nerve under the action of electric currents with a theory as to their mode of excitation. *Journ. of Physiol.*, 1910, XL, 190.
77. — Excitation and accomodation in nerve. *Proceed. Roy. Soc.*, 1936, CXIX, 305.
78. — Strength-duration relation for electric excitation of medullated nerve. *Proc. Roy. Soc.*, 1936, CXIX, 440.
79. HIRSCHFELDER, LUNDHOLM et NORRGAARD. — The local anæsthetic actions of saligenin and others phenylcarbinols. *Journ. Pharm. a. exp. Ther.*, 1920, XV, 211.
80. HIRUMA (K.). — Weitere Beobachtungen über Permeabilitätsänderungen in Lösungen von Nichtleitern. *Pflüger's Archiv.*, 1923, CC, 497.
81. HISAZAKI AKIRA. — Studien über die alterung der Alkaloidsalzlösung. I/Mitteilung über die Einfluss der gelatine-lösung auf die Wirksamkeit der cocaïnhydrochloridlösung. *Japanese Journ. Med. Sc. III. Biophys.*, 1931, II, n° 2, 28.
82. HÖBER (R.) et MEMMESHEIMER (A.). — Einige Beobachtungen über Permeabilitätsänderungen bei roten Blutkörperchen in Lösungen von Nichtleitern. *Pflüger's Archiv.*, 1923, CII, 564.
83. HOFFMANN (Ad.) et KOCHMANN (M.). — Untersuchungen

- über die Kombination der Lokalanaesthetika mit kalium sulfat, nebst Angabe einer einfachen Wertbeistimmungsmethode der Lokalanaesthetika. *Deuts. Med. Woch.*, 1912, XLVIII, 2264. *Beitr. z. Klin. Chir.*, 1914, XCI, 489.
84. HOORWEG (L.). — Ueber die elektrische Nerven-erregung. *Pflüger's Archiv.*, 1892, LII, 87.
85. HOU CHOUNG LIEN. — Ueber die Veränderungen der Reizzeit-Spannungs Kurve durch Narkose, Kälte und Veratrin. *Pflüger's Archiv.*, 1931, CCXXVI, 676.
86. IMPENS. — Ueber Lokalanaesthesie. *Pflüger's Archiv.*, 1905, CX, 21. *Deutsch. Med. Woch.*, 1905, XXXI, 1154.
87. JINNAKA et AZUMA. — Electric current as a stimulus with respect to its Duration and Strength. *Proceed. Roy. Soc.*, 1922, XCIV, 49.
88. KATZ (B.). — Jahreszeitliche Einflüsse auf Permeabilität und stoffwechsel des Kaltblütermuskels. (Die Kreatinwirkung am Froschmuskel). *Pflüger's Archiv.*, 1934, CCXXXIV, 492.
89. KILLIAN (H.). Theorie der örtlichen Betäubung. Eine Zusammenfassung des Wesentlichen. *Schmerz. Nark. Anaesth.*, 1935, V, 153.
90. KLENKE (J.). — *Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde der Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg.* 1931.
91. KNOEFEL (P. K.). — Narcosis and the Chronaxie. *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, 1935, LV, 72.
92. KOCHMANN (M.). — Zur Prüfung und Beurteilung einiger neuer Lokalanästhetika. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, CLI, 100.
93. KOCHS. *Zentralbl. f. Klin. Med.*, 1886, VII, 793, d'après POULSSON dans HEFFTER. *Handb. d. exp. Pharmak.*, 1920, II, 103.
94. KOPACZEWSKI (W.). — Perméabilité et Narcose. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, XL, 402.
95. KRIES VON. — Ueber die Abhängigkeit der Erregungsvorgänge von dem zeitlicher Verlauf der zur Reizung dienenden Elektrizitäts Bewegungen. *Arch. f. Physiol.*, 1884, p. 337.
96. KUBOTA (Seiko). — On the pharmacological action of Allocaïn S (a new local anesthetic). *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, 1919, XII, 261.

97. LABORDE. — Note préliminaire sur l'action physiologique de la cocaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1884, XXXVI, 631. Cocaïne, et ses sels. *C. R. Soc. Biol.*, 1884, XXXVI, 645 et 747.
98. LANGLEY (N. J.) et DICKINSON. *Journ. of Physiol.*, 1890, XI, 509, d'après POULSSON. *Handb. d. exp. Pharmak. de HEFFTER*, 1920, II, 103.
99. LAPICQUE (L.). — Polarisation de membrane reproduisant la loi de l'excitation électrique des nerfs. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXIII, 37.
100. — Définition expérimentale de l'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVII, 280.
101. — Formule de l'excitation électrique en fonction du temps. *C. R. Acad. Sc.* 1924, CLXXIX, 935.
102. — *L'excitabilité en fonction du temps*, 1926, un vol. p. 371. Presses Universitaires de France, Paris.
103. — Has the muscular substance a longer chronaxie than the nervous substance ? *Journ. of Physiol.*, 1931, LXXIII, 189.
104. — La chronaxie et sa signification physiologique, *Scienta*, 1932, LII, N. 246-10, 232.
105. — La loi de NERNST dans la théorie de l'excitation électrique et les objections de BONNARDEL et GOUDCHAUX. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 973.
106. — Relation quantitative entre la stimulation électrique et la polarisation électrolytique au moyen d'une intégrale d'efficacité approchée. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVII, 579.
107. — Quelques problèmes généraux relatifs au fonctionnement du système nerveux. Notes recueillies par P. Chauchard. *Cours de Physiologie 1935*, Fasc. IV, 138, C. D. U. édit. Paris.
108. LAPICQUE (L. et M.). — Variation de la loi d'excitation électrique pour les muscles de la grenouille suivant la rapidité de la contraction. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 445. Expériences sur la loi d'excitation électrique chez quelques invertébrés. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 608. Recherches sur la loi d'excitation électrique. *Journ. Physiol., Path. gén.*, 1903, V, 842 et 991.
109. — Influence d'une variation locale de température sur l'excitabilité du nerf moteur. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXII, 925.

110. — Détermination de la chronaxie par décharge de condensateurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVIII, 797.
111. — Sur la relation de l'énergie liminaire à la durée des stimuli. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 978.
112. LAPICQUE (L. M.) et LEGENDRE (R.). — Changement d'excitabilité des nerfs conditionné par une altération de leur gaine de myéline. *C. R. Acad. Sc.*, 1914, CLVIII, 803.
113. LASSALLE (H.). — Sur une méthode d'évaluation de l'excitabilité neuro-musculaire. Discussion théorique. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, CIIC, 273.
114. LASSALLE (H. et E.). — Excitabilité neuro-musculaire. Sur une nouvelle expression théorique des intensités des stimuli liminaires en fonction de leur durée. *Ann. de Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, 1928, IV, 323.
115. LAUBENDER (W.). — Ueber das neue Lokalanästhetikum Perkaïn. *Deutsche Med. Woch.*, 1930, IXL, 1.
116. LAUBENDER (W.) et OST (W.). — Vergleichende pharmakologische Prüfung zweier neuer Lokalanästhetika : Perkaïn und Pantokaïn. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, CLXV, 520.
117. LAUBENDER (W.) et SAUM (M.). — Chronaximetrische Untersuchungen über die Wirkung von Lokalanästhetika am motorischen nerven. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, CLXXI, 619.
118. LAUGIER (H.). — Chambre à excitation pour l'étude des actions pharmacologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, LXXXV, 323.
119. LAUNOY (L.) et FUJIMORI (Y.). -- Documents sur quelques anesthésiques locaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, LXXXII, 732.
120. LAWEN (A.). — Vergleichende Untersuchungen über die örtliche Wirkung von Kokaïn, Novocaïn, Alypin und Stovaïn, auf motorische Nervenstämmen. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1907, LVI, 138.
121. LIPSCHITZ (W.) et LAUBENDER (W.). — Die pharmakologischen Wirkungen des Percaïn, eines neuen Lokalanästhetikums. *Klin. Woch.*, 1929, XXXI, 1438.
122. LIPSCHITZ (W.) et WEINGARTEN (R.). — Ueber die Wirkungssteigerung von Lokalanästhetics durch bahnende Substanzen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, CXXXVII, 1.
123. LOEB (J.). — The mechanism of the diffusion of electrolytes

- through the membranes of living cells. *Journ. of Biol. Chem.*, 1916, XXVII, 339.
124. LUCAS (Keith). — The analysis of complex excitable tissues, by their Response to electric currents of short duration. *Journ. of Physiol.*, 1907, XXXV, 310.
125. LYNN (E. V.) et LOFGREEN (F. V.). — Esters of dialkylaminomethanols as local anesthetics. *Journ. Amer. Pharmacut. Assoc.*, 1932, XXI, 761.
126. MAGNITZKY (A. N.) et MUSHEJEV (W. A.). — Chronaxie und Parabiose. *Pflüger's Archiv.*, 1930, CCXVI, 1. Weitere Untersuchungen über die Chronaxieveränderungen während der Parabiose. *Ibid.*, 1933, CCXXXII, 604.
127. MAKAROW (P.) et JUDENIC (N.). — Die Fortleitung des Nervenimpulses im narkotisierten Nerven. Discussion du 3^e Congrès de Physiol. à Moscou. *Schm. Nark. Anaesth.*, 1930-1931, III, 25.
128. MONNIER (A. M.). — Mesure de la chronaxie par la bobine d'induction. Etude théorique et expérimentale. *Ann. de Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, 1931, VII, 721.
129. — Etude expérimentale du mécanisme physico-chimique de la subordination nerveuse. *Arch. Internat. Physiol.*, 1933, XXXVII, 337.
130. — *Essai d'interprétation physique de l'excitation électrique des tissus*, 1934, 1 vol., Hermann et Cie, édit. Paris.
131. MONNIER (A. M.) et JASPER (H. H.). — Action des centres sur les diverses caractéristiques de la fibre nerveuse. Analogie avec l'électrotonus. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, CXCIV, 2240.
132. Mosso (U.). — Sur l'action physiologique de la cocaïne. *Arch. Ital. de Biol.*, 1887, VIII, 323. Action physiologique de la cocaïne et critique expérimentale des travaux publiés sur son mécanisme d'action. *Arch. Ital. de Biol.*, 1891, XIV, 247. Ueber die physiologische Wirkung des cocaïns. *Arch. f. exp. Path. ü. Pharm.*, 1887, XXIII, 153, et *Pflüger's Archiv.*, 1890, XLVII, 552.
133. NERNST. — Zur theorie der electrischen Reizung. *Nachrichten K. ges. d. Wiss. zu Göttingen, Math. Phys. Kl*, 1899, p. 104.
134. NETTER (H.). — Uber den Ruhestrom des Nerven und die Ionenpermeabilität seiner Hüllen. *Pflüger's Archiv.*, 1927, CCXVIII, 320.

135. NIVET (M.). — Etude quantitative des variations des paramètres de l'excitabilité nerveuse sous l'influence de l'électrotonus. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 1013.
136. OKAZAKI (T.). — *Nagasaki Igakkai Zassi* 9/412 ref. *Ber. über ges. Physiol. u. exp. Pharmacol.*, 1932, LXIV, 605.
137. OSTERHOUT (W. J. V.). — The permeability of protoplasm to ions and the theorie of antagonism. *Science*, 1912, XXXV, 112.
138. PACETTI (L.). — Studi sul letargo Nota VII, sulla soglia di eccitazione del muscolo gastrocnemio e del nervo sciatico in RANA ESCULENTA durante il letargo, il risveglio et la veglia allo stato normale e sotto l'influenza di vari farmaci. *Riv. Biol.*, 1924, VI, 645.
139. PHILIPPSON (M.). — Sur la résistance électrique des cellules et des tissus. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, 1399. Méthode de mesure de la résistance électrique des cellules et des tissus. *Bull. Cl. Sc. Acad. Roy. belg.*, 1921, p. 387.
140. PIQUAND et DREYFUS. — Recherches sur quelques anesthésiques locaux. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1910, XII, 71.
141. PONTIUS (P.). — Lois d'excitation des nerfs par les courants de haute fréquence redressés. *Arch. Phys. Biol.*, 1933, X, 257.
142. POUCHET (G.). — Etude pharmacodynamique de la Stovaïne. *Bull. Acad. méd.*, 1904, LII, 110.
143. RÉGNIER (J.). — Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique : anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne. *Thèse Doct. ès. Sc.*, 1925, Paris. A. Brulliard, édit. St. Dizier.
144. — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. *Thèse Doct. Méd.*, 1929. Paris, A. Brulliard, édit., Saint-Dizier.
145. RÉGNIER (J.) et BRIOLET (B.). — Sur l'emploi de la préparation neuro-musculaire de RANA ESCULENTA dans l'essai pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1934, XXXII, 62.
146. RÉGNIER (J.), BRIOLET (B.) et QUEVAUVILLER (A.). — De la variation de la chronaxie du tronc nerveux moteur sous l'action prolongée du chlorhydrate de cocaïne et de la Novocaïne. *C. R. Acad. Sc.*, 1936, CCII, 92.
147. RÉGNIER (J.) et DAVID (R.). — Influence de la concentra-

- tion en ions H et du pouvoir tampon des solutions salines de chlorhydrate de cocaïne sur le maintien de l'activité physiologique au cours de la stérilisation et du vieillissement. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, XL, 650.
148. — Sur le maintien de l'activité physiologique des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, XLI, 321.
149. — Influence de l'anion combiné à la base cocaïne sur l'activité anesthésique de cet alcaloïde. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, CC, 1428.
150. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.) et DAVID (R.). — Des propriétés anesthésiques de nouveaux sels de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol. Utilisation clinique du Phénylpropionate et de l'Isobutyrate. *Anesth. et Analg.*, 1936, II, 267.
151. RÉGNIER (J.) et LAMBIN (S.). — Influence de l'acide combiné à la morphine sur l'activité des sels de cet alcaloïde administrés par voie intraveineuse. *Anesth. et Analg.*, 1937, III, 252.
152. RÉGNIER (J.) et LAMBIN (S.). — Nouvelles études comparatives sur l'activité des différents sels de morphine administrés de façons diverses. Recherche de l'élimination urinaire. *Anesth. et Analg.*, 1938, IV, 236.
153. RÉGNIER (J.), LAMBIN (S.) et SZOLLOSI (E.). — Données générales sur la mesure, le calcul et l'expression du pouvoir toxique des substances médicamenteuses. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1937, XXXV, 721.
154. RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). — Des variations concomitantes de la chronaxie et de l'excitabilité nerveuse sous une influence pharmacodynamique (action sur le nerf moteur de *Rana Esculenta* de la cocaïne et de ses succédanés). *C. R. Acad. Sc.*, 1935, CCI, 912.
155. — Comparaison des variations quantitatives de la chronaxie et de l'excitabilité, sous l'influence de doses croissantes de chlorhydrate de cocaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXX, 635.
156. — Influence de l'acide combiné à la morphine sur l'activité des sels de cet alcaloïde. Action du chlorhydrate et du phénylpropionate de morphine sur l'excitabilité du tronc nerveux moteur, en milieu privé d'électrolytes. *Anesth. et Analg.*, 1937, III, 257. L'acide citrique combiné

- à la base de la Novocaïne et à la morphine affaiblit l'action inhibitrice qu'exercent ces bases sur l'excitabilité du nerf moteur en milieu privé d'électrolytes. *Anesth. et Analg.*, 1937, III, 467.
157. — Au sujet de quelques objections faites à l'évaluation de l'activité des anesthésiques locaux par la mesure de la chronaxie du nerf isolé. *Anesth. et Analg.*, 1938, IV, 172.
158. RÉGNIER (J.) et VALETTE (G.). — Etude du mode de fixation du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres nerveuses. *C. R. Acad. Sc.*, 1930, CXC, 1453.
159. REID (W.). — Osmosis experiments with living and dead membranes. *Journ. of Physiol.*, 1890, XI, 312.
160. RENQVIST (Y.), HIRVONEN (M.) et UOTILA (U.). — Über die gleichförmige vertleitung der Rheobasen und der Faserdicken des Nerven. *Skand. Arch. Physiol.*, 1932, LXV, 60.
161. REY (P.). — Recherches expérimentales sur l'économie de l'eau chez les Batraciens. *Ann. Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, 1937, XIII, 1081.
162. RHODE (H.). — Über Hämolyse durch Morphin und seine Homologen. *Biochem. Z.*, 1922, CXXXI, 560.
163. RIDER (Th.). — The testing of local anesthetics. *Journ. of Pharm. exp. Ther.*, 1930, IXL, 329.
164. ROSENBERG (J.). — La teneur en substances grasses et azotées du tissu nerveux de la grenouille RANA ESCULENTA. L. pendant les différentes saisons de l'année. *Arch. Internat. Physiol.*, 1935, XLI, 429.
165. ROTHLIN (E.). — Experimentelle Untersuchungen über das Lokalanästhetikum. S. F. 147 (Panthesin). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, CXLIV, 197.
166. RUSHTON (W. A.). — Lapiçque's canonical strength-duration curve. *Journ. of Physiol.*, 1932, LXXIV, 424.
167. SANTESSON. — Vergleichende Studien ueber die Lokalwirkung von cocaïn und Stovaïn auf peripherische Nervenstämmе. *O. Hammarstens Ferstschrift.*, 1906, p. 1.
168. SANTI (R.) et ZWEIFEL (B.). — Ricerche farmacologiche sulla Percaïna. Azione sul cuore isolato di rana. Raffronte con l'azione cocaïnica. Antagonismo con l'adrenalina. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1935, X, 648.
169. SHIMIZU, SEICHI et SOICHI ALIN. — Chronaximetrische

- Untersuchungen über die Wirkung von Narkotika auf die motorischen Nerven und Muskeln *Jap. Y Med. Sci. Trans. IV Pharmacol.*, 1935, VIII, 64.
170. SIEMS (H.). — Beiträge zur Elektro-Diagnostic ; über die Einwirkung von Novocaïn auf die elektrische Reaktion, insbesondere die Chronaxie des Muskels und seines Zugehörigen Nerven. *Deutsche Z. Nervenheilk.*, 1933, CXXXI, 169.
171. SINHA (H. K.). — The local anesthetic actions of certain pyrazoline and quinoline compounds. *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1936, LVII, 119.
172. SIVADJIAN (J.). — Anesthésie et perméabilité. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, XLV, 292.
173. SOLLMANN (T.). — Comparative activity of local anesthetics. I. Paralysis of motor nerve fibers. Direct application to the sciatic nerve of the frog. *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1918, X, 379.
174. STEIDLE (H.). — Ueber Lokalanaesthetika und antipyretika der Thiophenreihe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, CXX, 100.
175. STENDER (O.) et AMSLER (C.). — Beiträge zur Kenntnis der Morphingewöhnung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, CLX, 195.
176. STRAUB (W.). — Zur chemischen Kinetik der Muskarin wirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. *Pflüger's Archiv.*, 1907, CXIX, 127.
177. STROHL (A.) et DESGREZ (H.). — Modèle schématique reproduisant les conditions physiques de l'excitation électrique chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, 1347.
178. SYMES (W. L.) et VELEY (V. H.). — The effect of some local anesthetics on nerve. *Proceed. of Roy. Soc.*, sér. B., 1910-1911, LXXXIII, 421.
179. TANAKA (K.). — Untersuchungen über die Aufnahme von Farbstoffen durch rote Blutkörperchen. *Pflüger's Archiv.*, 1924, CCIII, 447.
180. TRABUCCHI (E.). — L'azione anestetica locale di alcuni alcaloidi dell' Erythrofleum guineense. *Atti Soc. Med. Chir. Padova*, 1936, XIV, 531.
181. UHLMANN (Fr.). — La Percaïne (chlorhydrate de la diéthyl-éthylènediamide de l'acide α butyloxyinchoninique).

- Arch. Internat. Pharmacod. et Ther.*, 1929, XXXVI, 253.
Nark u. Anästh., 1929, VI, 169.
182. UMRATH (K.). — Zur theorie der elektrischen Erregung. *Biologia generalis*, 1925, I, 396.
183. VALETTE (G.). — Sur quelques benzhydrylamines et phénylbenzylméthylamines alcoxylées et halogénées. Etude chimique et pharmacodynamique. *Thèse Doct. Pharm.*, 1926. Paris, A. Davy, édit.
184. — Etude du mode de fixation de la cocaïne sur les fibres nerveuses. *Thèse Doct. ès Sc.*, 1930, Lyon.
185. WAARD (DE). — *Meeting of Physiol.* Amsterdam, 1917, d'après Bergengren. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 635.
186. WACHOLDER (K.) et NOTHMANN (F.). — Jahreszeitliches Schwanken zwischen « tonischem » und « nicht tonischem » verhalten von Wirbeltiermuskeln. *Pflüger's Archiv.*, 1931, CCXXIX, 120.
187. WALLER (A.). — *Proc. Physiol. Soc. Journ. of Physiology*, XXIV et *Proc. Roy. Soc.*, XLV, 214, 1899, d'après L. Lapicque (102).
188. WEDENSKY (N. E.). — Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. *Pflüger's Archiv.*, 1900, LXXXII, 134. Die Erregung Hemmung u. Narkose *Ibid.*, 1903, C, 1.
189. — *Travaux du Laboratoire de Physiologie de Saint-Petersbourg*. 2^e mémoire : Action de l'eau distillée sur les fonctions du nerf, 1906, d'après L. Fandard (53).
190. WEISS (G.). — Recherches sur l'excitation des nerfs par les courants de très courtes durées. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, LIII, 253.
191. WICHURA (W.). — Pharmakologische Eigenschaften des Eckains und einiger Homotropine. *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1919, XX, 1.
192. WILKE et ATZLER. — Experimentelle Beiträge zum Problem der Reizleitung in Nerven. *Pflüger's Archiv.*, 1912, CXLVI, 434.
193. ZOBKALLO (G. I.). — Lokalanästhetische Eigenschaften des Protocains (dipyridylmethylguanidin). *Arch. Biol. Nauk.*, 1935, IXL, 239.
194. ZORN (L.). — Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose. II. Combination der Lokalanästhetica. *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1913, XII, 529.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	7

INTRODUCTION

Exposé des méthodes de comparaison des anesthésiques locaux sur le nerf isolé.....	13
Procédés d'excitation utilisant les ondes d'électricité induite.	
Résultats obtenus.....	16
Procédés d'excitation utilisant les ondes d'électricité galvanique.	
La chronaxie de L. LAPICQUE.....	23
La méthode de J. RÉGNIER. Les résultats obtenus.....	25
Objections de W. LAUBENDER.....	28
Hypothèse de J. SIVADJIAN.....	29
Nécessité de connaître les variations de l'excitabilité corrélativement à celles de la chronaxie.....	33

PREMIÈRE PARTIE

PREMIER CHAPITRE :

Les lois de l'excitation et l'excitabilité au courant galvanique....	35
La caractérisation d'une excitabilité donnée par la chronaxie....	48
Conceptions énergétiques des variations de l'excitabilité.....	52

DEUXIÈME CHAPITRE :

Mesure chronaximétrique des variations de l'excitabilité, en tenant compte de la résistance du tissu.....	65
Détermination simultanée de la chronaxie, de la rhéobase et de la résistance. Principe.....	67
Montage.....	70
Technique de mesures.....	79

TROISIÈME CHAPITRE :

Maintien de l'excitabilité du nerf isolé en présence de divers liquides physiologiques.....	83
---	----

DEUXIEME PARTIE

PREMIER CHAPITRE :

Variations de l'excitabilité, de ses paramètres et de la résistance sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Données qualitatives.....	95
Données quantitatives.....	100

DEUXIÈME CHAPITRE :

Etude de la Novocaïne. Données qualitatives.....	111
Données quantitatives.....	113
La méthode de comparaison dite des « cuves couplées ».....	115
Réversibilité de l'anesthésie par lavages. Phénomène de sortie...	121

TROISIÈME CHAPITRE :

Etude de la Percaïne. Résultats qualitatifs.....	124
Résultats quantitatifs.....	129
Expériences de lavages.....	132

TROISIÈME PARTIE

PREMIER CHAPITRE :

Stabilisation de l'excitabilité du nerf moteur en milieu privé d'électrolytes.....	137
--	-----

DEUXIÈME CHAPITRE :

Action de la Novocaïne en milieu glucosé isotonique.....	147
Comparaison avec son activité en liquide de RINGER.....	148
Influence de l'acide qui salifie le para-aminobenzoyl-diéthyl-aminoéthanol sur l'activité anesthésique de cette base, en solution glucosée.....	150
Chlorhydrate et Phénylpropionate.....	151
Résistance à la stérilisation par la chaleur et au vieillissement.	153
Chlorhydrate et Citrate.....	156

TROISIÈME CHAPITRE :

Influence, à l'état normal, de la température du poids, du sexe et de l'état des animaux sur : la chronaxie.....	163
la résistance au courant galvanique.....	164
et l'expression d'excitabilité du nerf isolé de <i>Rana Esculenta</i>	165
Influence de la saison.....	166
Existe-t-il des rapports, à l'état normal, entre les valeurs de la chronaxie, de la résistance et de l'expression d'excitabilité...	168

CONCLUSIONS.....	171
------------------	-----

